

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET

Delsvar på oppdrag 49

Vurdering av behov for boosterdose til ulike grupper

01.10.2021



Oppdragstekst

HOD ber FHI foreta løpende vurdering av behov for ytterligere vaksinedoser i koronavaksinasjonsprogrammet, herunder behov for en tredje dose til sårbare grupper eller alle fullvaksinerte. Den løpende vurderingen skal baseres på det kunnskapsgrunnlaget vi til enhver tid har. Det skal gis løpende status til departementet på egnet måte, for eksempel i de ukentlige styringsmøtene for vaksinasjonsprogrammet.

Frist: 01.10.2021

Kontaktperson i HOD: Øystein Riise

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

Innhold

Oppdragstekst.....	1
FOLKEHELSEINSTITUTTETS ANBEFALING	3
KUNNSKAPSGRUNNLAG	10
1. Bakgrunn	10
2. Status for pandemien i Norge.....	11
3. Immunrespons etter vaksinasjon.....	17
4. Effekt etter vaksinasjon	24
5. Sikkerhet ved vaksinasjon	35
6. Influensa.....	38
7. Regulatoriske forhold.....	39
8. Andre lands anbefalinger om boosterdose	40
9. Eksterne innspill	43
10. Globalt perspektiv	44
Vedlegg 1 - Virusvarianter.....	46

FOLKEHELSEINSTITUTTETS ANBEFALING

Vaksinene som benyttes i det norske koronavaksinasjonsprogrammet gir svært god beskyttelse mot alvorlig koronavirusinfeksjon. Sykdomsbyrden blant voksne er i dag lav i Norge, også blant eldre. Boostervaksinasjon er ikke godkjent av det europeiske legemiddelbyrået EMA, men slik godkjenning er ventet i løpet av kort tid. I løpet av de kommende ukene vil vi få mer dokumentasjon om effekt og sikkerhet ved boosterdose basert på erfaringer fra andre land som nylig har startet boostervaksinasjon.

Folkehelseinstituttet anbefaler alternativ 2 nedenfor med boosterdose til de eldre aldersgruppene minst 6 måneder etter andre dose. Alternativ 2 er differensiert i 2 a og 2 b. Begge alternativene starter med vaksinasjon av aldersgruppen 85 år og eldre, samt sykehjemsbeboere. I 2 a ønsker man en fornyet vurdering før anbefalingen utvides til 75-84-åringene og deretter 65-74-åringene. I alternativ 2 b anbefales en trinnvis vaksinerings av de samme aldersgruppene, men det legges ikke inn et krav om fornyet vurdering i forkant. Anbefalingen betinger at vaksinen som tilbys som boosterdose, er godkjent til dette formål av EMA.

Mulige alternativer og fordeler og ulemper mellom de

Alle alternativ nedenfor som inkluderer anbefaling eller tilbud om boosterdose (alternativ 2a,2b og 3) betinger at boosterdose er godkjent av EMA for aktuell vaksine.

Folkehelseinstituttet har vurdert følgende alternativer:

Alternativ 1

Utsette beslutning om boosterdose til eldre inntil videre. En ny vurdering gjøres om fire uker eller tidligere dersom ny kunnskap eller smittesituasjonen tilsier det.

Alternativ 2

- *2a) Anbefaling om boosterdose til alle fra 85 år og eldre, inkludert sykehjemsbeboere, hvor det har gått minst 6 måneder siden andre vaksinedose, med en sannsynlig utvidelse ned til aldersgruppene 75-84 år og 65-74 år innen nær fremtid.*

eller

- *2b) Anbefaling om boosterdose til alle fra 65 år og eldre, inkludert sykehjemsbeboere, hvor det har gått minst 6 måneder siden andre vaksinedose. Rekkefølgen bør følge samme aldersprioritering som ved grunnvaksinasjon, dvs. alle fra 85 år og eldre, inkludert sykehjemsbeboere først, deretter aldersgruppene 75-84 år og til slutt aldersgruppen 65-74 år.*

Alternativ 3

Tilbud om boosterdose til alle fra 65 år og eldre som selv ønsker det, inkludert sykehjemsbeboere, så lenge det har gått 6 måneder siden andre dose. Interesserte må selv kontakte vaksinasjonssenter for avtale.

Flere land i Europa har nylig gitt anbefalinger om boostervaksinasjon til utvalgte deler av befolkningen. Det har vært diskusjoner for og imot boostervaksinasjon i internasjonale fora, grunnet at det ikke er tydelig kunnskap om hvor mye en boosterdose vil bedre beskyttelsen mot henholdsvis infeksjon og mer alvorlige sykdomsutfall i ulike aldersgrupper. Dette følger av at produsentenes kliniske studier som ligger til grunn for søknaden om utvidet godkjenning er små og mindre enn det som er vanlig for liknende søknader. Evalueringen av effekt er basert på antistoffnivåer alene, og det er ikke kjent hvilket nivå av antistoffer som er nødvendige for å gi beskyttelse, og i hvor stor grad andre deler av immunresponsen bidrar til beskyttelsen. Det er derfor vanskelig å vite hva det høyere nivået av antistoffer etter boostervaksinasjon betyr for klinisk beskyttelse.

Det er kun Israel som i betydelig grad har vaksinert med boosterdose med mRNA-vaksine hos personer som er grunnvaksinert med vaksiner som benyttes i det norske koronavaksinasjonsprogrammet. Det er derfor sparsomt med erfaringer og effekt og sikkerhet fra oppfølgingsstudier. Et annet moment er at de kliniske studiene er for små til å fange opp sjeldne bivirkninger etter vaksinasjon, og det kan være forsinkelser i rapportering av bivirkninger fra land som har startet boostervaksinasjon som gjør at vi ikke enda har kjennskap til erfaringer om sikkerhet fra for eksempel Israel.

I vurderingen av behov for booster doser vil også den epidemiologiske situasjonen og vaksinasjonsstrategien med valg av vaksiner og oppslutning om vaksinasjon spille inn. Her vil ulike land naturlig nok gjøre ulike vurderinger. Vi har en god situasjon i Norge med kontroll på pandemien, svært høy vaksinasjonsdekning i store deler av befolkningen, og vi har tid til å gjøre grundige vurderinger. Det er viktig å påpeke at det foreløpig ikke foreligger en formell godkjenning av noen av de to mRNA-vaksinene for dette formål. Myndighetene har mulighet til å bruke vaksiner utenom godkjenning, men Folkehelseinstituttet mener at slik bruk bør følge av en tydelig indikasjon for et behov og en vurdering av at nytte-riktighets balansen anses som positiv. En regulatorisk godkjenning er et kvalitetsstempel, hvor det er gjort vurderinger på et større datagrunnlag enn det som er offentlig tilgjengelig. En slik vurdering vil derfor være ekstra viktig når kunnskapen er mangelfull.

I flere europeiske land er det mange eldre som har blitt fullvaksinert med virusvektor-vaksiner (AstraZeneca-vaksinen og Janssen-vaksinen), som man over tid har sett gir lavere grad av beskyttelse mot infeksjon, men også mot alvorlig sykdom og særlig blant de eldste. Det gjenspeiles i at det fra flere land også rapporteres om alvorlige gjennombruddsinfeksjoner i større grad etter vaksinasjon med virusvektorvaksinene enn med mRNA-vaksinene, selv om forekomsten av dette er relativt lav. En del land har fortsatt høye smittetall på tross av mange fullvaksinerte, som kan skyldes blant annet demografiske forhold. Noen land har fortsatt lavt vaksinasjonsopptak i befolkningen, eller lommer med uvaksinerte befolkningsgrupper som gjør at smitten lett kan spres seg. Den samlede kunnskapen viser at beskyttelsen mot alvorlig sykdom blant fullvaksinerte som har fått mRNA-vaksine er høy, selv 6 måneder etter fullvaksinasjon. Allikevel vurderer flere land at økt påvisning av smitte blant fullvaksinerte kan være et tidlig tegn på at beskyttelsen mot alvorlig sykdom kan synke over tid, og at det som et føre-var-tiltak er ønskelig å bedre beskyttelse gjennom boostervaksinasjon. I tillegg vurderer flere at de trenger den økte beskyttelsen mot infeksjon for å holde smittepresset nede. Det er et grunnleggende prinsipp for vaksinasjon at den som vaksineres skal ha større nytte enn ulempe av vaksinen.

Gitt det manglende kunnskapsgrunnlaget kan det være en fordel å avvente anbefalingen om boosterdose til eldre (**alternativ 1**). Særlig gjelder dette fordi sykdomsbyrden blant fullvaksinerte eldre i Norge er lav, vaksinerne ser ut til å gi god beskyttelse, og den absolutte risikoreduksjonen ved boostervaksinasjon kan være liten. Å avvente vil gi tid til å innhente mer erfaring fra andre land som har startet boostervaksinering. I tillegg vil det kunne frigjøre ressurser i kommunene, slik at de kan fokusere på å øke oppslutning om både første og andre dose blant unge voksne ytterligere. Ulempene

er at noen flere fullvaksinerte vil kunne bli alvorlig syke, og dette kan gi økt belastning på helsetjenesten. Videre vil en avventing gi usikkerhet blant befolkningen om de vil få et tilbud, og frustrasjon ved at det allerede tilbys i naboland. Kommunene vil få mindre forutsigbarhet i planlegging av eventuell boostervaksinasjon, og denne kan komme i konflikt med utrulling av influensavaksinasjon.

Selv om kunnskapsgrunnlaget om effekt og sikkerhet ved boosterdose er mangelfullt, er det hos eldre det er aktuelt å vurdere dette først (**alternativ 2**). Her vil det være mest sannsynlige at nytte-risikoforholdet blir positivt, selv med et begrenset kunnskapsgrunnlag. Det er også i den eldre delen av befolkningen hvor det som foreligger av kunnskap peker mot fallende beskyttelse mot alvorlig sykdom. Folkehelseinstituttet anbefaler derfor at det så snart det foreligger en EMA-godkjenning for booster-vaksinering, planlegges for oppstart av vaksinasjon av denne gruppen i kommunene. Det vil imidlertid i de fleste kommuner først kunne skje fra rundt månedsskiftet oktober/november ettersom distribusjonskapasiteten nasjonalt, og mottaks- og vaksinasjonskapasiteten i kommunene i stor grad er opptatt med influensavaksinasjonskampanjen i oktober. Det er viktig at ikke vaksinasjon mot covid-19 går på bekostning av influensavaksinasjon, da det kan komme kraftigere utbrudd av influensa kommende sesong, og den aktuelle gruppen også har risiko for alvorlig forløp av influensa.

Ulempen med alternativ 2 er at det geriatriske fagmiljøet mener det er rimelig å vente, fordi de aller fleste vaksinerte sykehjemsbeboere som smittes, har betydelig mildere sykdom enn før vaksinasjon, det er lite data på vaksineeffekt blant de aller skrøpeligste, og den absolutt risikoreduksjon for alvorlig forløp/ død ved boostervaksinasjon i en lavprevalent setting er diskutabel. En ulempe relatert til det sistnevnte er at selv milde bivirkninger kan få alvorlige konsekvenser hos skrøpelige pasienter. Denne ulempen kan reduseres ved at det gjøres nøye vurderinger av nytte versus ulempe. For dem som uansett har svært kort gjenstående levetid, kan gevinsten av vaksine være marginal eller irrelevant. Siden dødeligheten er høy i denne gruppen uavhengig av vaksinasjon, vil det skje dødsfall i nær relasjon til vaksinasjon. Tidsnær relasjon betyr ikke nødvendigvis at det er en årsakssammenheng, men det er viktig å ha tydelig kommunikasjon rundt dette for ikke å skape unødvendig uro og mistillit til vaksinasjon.

I alternativ 2a anbefaler Folkehelseinstituttet at beslutningen om booster til eldre 65-84 år utsettes og at det i forkant av å inkludere aldersgruppene 65-74 år og 75-84 år gjøres en tilleggsvurdering. Dette vil inkludere oppdatert kunnskap om sikkerhet og effekt. Vi vil sannsynligvis få tilgang til erfaringer fra andre land som starter med, eller har startet med, booster-vaksinasjon i denne aldersgruppen. En slik tilleggsvurdering vil kunne føre til en utsettelse av tilbudet, men denne utsettelsen vil ha en liten praktisk betydning siden det for de færreste i denne gruppen har gått mer enn 6 måneder etter at de har fått dose nummer 2. Når vi skal vekte forskjellen mellom alternativ 2 a og 2 b er et argument at det vil være enklere å utvide en anbefaling fra 85 år og ned til 65 år, enn å trekke tilbake en anbefaling, dersom kunnskapsgrunnlaget endrer seg, slik at det ut fra effektvurderinger eller sikkerhetsvurderinger ikke lenger vil være FHIs anbefaling å gå videre.

I **alternativ 3** ligger det ikke en tydelig anbefaling om å la seg vaksinere, men tilbudet innebærer at de over 65 år som ønsker det, kan få en boosterdose. Fordelen med dette er at det gir et tydeligere signal om at det er usikkerhet rundt gevinsten og risikoen for bivirkninger med dagens kunnskapsgrunnlag. I tillegg gir det mulighet for at den som skal vaksineres selv kan vurdere om vaksinasjon er riktig utfra deres egen situasjon. Ulempen er at noen ikke vil forstå forskjellen på en anbefaling og et tilbud, som begge er frivillige. Det er også fare for at dette vil kunne oppfattes som en utydelig kommunikasjon fra helsemyndighetenes side. Vi kan oppleve at helsepersonell blir usikre på hva et slikt tilbud betyr, og om det i større grad betyr at den enkelte helsearbeider må gjøre individuelle vurderinger for de som ønsker vaksinasjon. Det kan også kritiseres som en ansvarsfraskrivelse fra myndighetenes side,

ved at den enkelte privatperson eller vaksinatør skal ta et valg basert på et kunnskapsgrunnlag myndighetene mener ikke er godt nok til å komme med en tydelig anbefaling. I tillegg vil et betydelig antall personer i denne gruppen vi her omtaler ikke være samtykkekompetente. Videre vil et slikt tilbud kunne forsterke sosiale forskjeller. Et tilbud innebærer at den enkelte selv må oppsøke tilbudet og ikke innkalles. Helsekompetanse, altså personenes evne til å forstå, vurdere og anvende helseinformasjon for å kunne treffe kunnskapsbaserte beslutninger relatert til egen helse, er ulikt fordelt i befolkningen og er lavere hos eldre og enkelte innvandrergupper.

I den videre og løpende vurdering av behovet for boostervaksinasjon vil vi legge vekt på sykdomsbyrde og potensialet for å forebygge alvorlig covid-19 sykdom, balansen mellom effekt og sikkerhet, og gjennomførbarhet. En anbefaling om boosterdose til den generelle befolkningen er det ikke grunnlag for foreløpig. En vurdering av gruppen 18 til 65 år med underliggende sykdom som kan øke risiko for alvorlig forløp av koronavirusinfeksjon, er aktuelt på sikt. I denne gruppen er det gitt en anbefaling om en 3. dose i grunnvaksineringen til de med betydelig svekket immunforsvar som følge av sykdom eller medisinsk behandling. For resten av denne gruppen er det ikke tydelige tegn til at det foreligger et behov for boosterdose nå. Vi vil også vurdere tilbud om boosterdose til helsepersonell for å redusere risikoen for videre smitte til spesielt utsatte personer (indirekte beskyttelse).

FOLKEHELSEINSTITUTTETS OPPSUMMERTE VURDERING

Folkehelseinstituttet vil i denne besvarelsen redegjøre for vurderinger rundt behovet for boosterdose (oppfriskingsdose) til personer som hadde god effekt av de to første vaksinedosene, men som over tid får dårligere beskyttelse mot å bli alvorlig syk eller dø dersom de smittes med koronaviruset. Målet med en slik boosterdose vil være å øke beskyttelsen mot å bli alvorlig syk ved smitte, bedre forutsetningene for høy grad av beskyttelse også mot nye virusvarianter, samt å forlenge beskyttelsen. Vurderinger rundt behov for boosterdose til personer vaksinert med Janssen-vaksinen og behov for en ekstra vaksinedose (3. dose) til personer med alvorlig svekket immunforsvar er besvart i separate oppdrag og vil ikke omtales i denne delen av besvarelsen av oppdrag 49.

Vaksinene brukt i koronavaksinasjonsprogrammet i Norge har vist å gi svært god beskyttelse mot alvorlig sykdom. I tillegg beskytter vaksinene godt mot smitte etter fullvaksinasjon, og bidrar til å redusere smittespredningen i samfunnet. Vaksineprodusentene har søkt om godkjenning av vaksinene som boosterdose gitt minst 6 måneder etter siste dose i grunnvaksinasjonen.

De som ble prioritert først for vaksinasjon i starten av vaksinasjonsprogrammet pga. alder og helsetilstand, vil være blant de som vil ha behov for oppfrisking av beskyttelsen først. Disse gruppene har høyest risiko for alvorlig forløp av covid-19, det har gått lengst tid siden fullvaksinasjon, gruppene fikk et kort intervall mellom dosene og de kan generelt ha en svakere immunrespons etter vaksinasjon enn yngre og friskere personer.

SPØRSMÅL

Skal fullvaksinerte personer 18 år og eldre tilbys en boosterdose med koronavaksine?

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

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

Vi har vurdert spørsmålet for disse gruppene:

1. Sykehjemsbeboere

2. *Eldre 85 år+*
3. *Eldre 65-84 år*
4. *Risikogrupper 18-64 år med høy risiko*
5. *Risikogrupper 18-64 år med moderat risiko*
5. *Generell befolkning 18 år +*

VURDERING

Ønskede effekter

Hvor vesentlige er de ønskede effektene av en boosterdose?

- Dokumentasjon: Se kapittel 3 Immunrespons etter vaksinasjon, kapittel 4 Effekt av vaksinasjon
- Vurdering:
 - Erfaringen med bruk av boosterdose er svært begrenset, særlig blant de aller eldste og skrøpeligste. Det foreligger noe mer data for Comirnaty (BioNTech/Pfizer) enn for Spikevax (Moderna).
 - De kliniske studiene hvor det er gitt boosterdose med Comirnaty og Spikevax har inkludert noen hundre individer hver, hvorav de fleste er friske individer i alderen 18-55 år. Oppfølgingstiden er kort, og det foreligger kun data for antistoffnivå etter vaksinasjon, og ikke data for cellulær immunitet eller klinisk effekt. Resultatene viser at en boosterdose gir høyere nivåer av beskyttende antistoffer sammenliknet med 2 doser, også mot deltavarianten, men det er usikkert hva dette betyr for beskyttelse mot infeksjon og alvorlig sykdom.
 - Israel innførte boosterdose med Comirnaty til hele befolkningen i midten av juli 2021, med oppstart blant de over 60 år med underliggende sykdommer, og senere utvidelse til yngre aldersgrupper. De viser til lavere forekomst av sykehusinnleggelse blant boostervaksinerte personer over 60 år, men også blant fullvaksinerte og uvaksinerte. Oppfølgingstiden etter boosterdose er hittil kort, og det kan ikke utelukkes at det kan være andre faktorer enn vaksinasjon som bidrar til den reduserte sykdomsbyrden.
- Det er sannsynlig at en boosterdose øker immunresponsen, men det foreligger ikke nok data for å vurdere om dette medfører vesentlig økt beskyttelse mot infeksjon og særlig alvorlig sykdom, og hvor lenge en slik effekt varer. Det mangler særlig dokumentasjon for effekt hos gruppene med høyest risiko for alvorlig sykdomsforløp. Det er usannsynlig at en boosterdose reduserer beskyttelsen. Det er altså usikkert om den ønskede effekten er i favør av å tilby boosterdose. For best effekt av vaksinasjon bør tilbudet gis når sykdomsbyrden er stor, eller nær opptil en økning i sykdomsbyrde.

Uønskede effekter

Hvor vesentlige er de uønskede effektene av en boosterdose?

- Dokumentasjon: Se kapittel 5 Sikkerhet ved vaksinasjon
- Vurdering:
 - Erfaringen med bruk av boosterdose er svært begrenset, særlig blant de aller eldste og skrøpeligste. Det foreligger noe mer data for Comirnaty enn for Spikevax.
 - Erfaringer fra oppstart av koronavaksinasjonsprogrammet i Norge tilsa at selv milde bivirkninger kan bidra til et alvorlig forløp av grunntilstanden blant enkelte skrøpelige eldre.

- De kliniske studiene hvor det er gitt boosterdose med Comirnaty og Spikevax har inkludert noen hundre individer hver, hvorav de fleste er friske individer i alderen 18-55 år. Oppfølgingstiden er kort. Resultatene viser at det ikke er observert andre bivirkninger etter boosterdose enn det som tidligere er kjent etter første og andre dose. Frekvensen av rapporterte bivirkninger er heller ikke høyere etter boosterdose sammenliknet med 2.dose.
- I Israel har over 3 millioner fått boosterdose. Det er ikke rapportert andre bivirkninger enn det observert for de to første vaksinedosene, men det er mulighet for forsinkelse i rapporteringen herfra slik vi har erfart fra tidligere i pandemien. I tillegg rapporterer de ikke aldersstratifiserte resultater, slik at det er vanskelig å vurdere om dette også gjelder for eksempel eldre skrøpelige.
- Det er sannsynlig at en boosterdose vil gi de samme bivirkninger som er beskrevet etter først og andre dose. Som for grunnvaksinasjon kan dette føre til et alvorlig forløp av grunntilstanden blant skrøpelige eldre. For denne gruppen er det usikkert om de uønskede effektene er i favør av å tilby en boosterdose, og det vil være behov for individuell vurdering. For noe yngre og mindre skrøpelig eldre er det sannsynlig at de uønskede effektene er i favør av å tilby boosterdose.

Vekting av ønskede og uønskede effekter

Veier de ønskede effektene opp for de uønskede effektene?

Vurdering:

- Det er usikkerhet rundt både effektdata og sikkerhetsdata, blant annet pga. kort observasjonstid.
- Det mangler særlig dokumentasjon på ønskede og uønskede effekter i de gruppene som har høyest risiko for alvorlig forløp av covid-19; eldre med underliggende sykdommer og andre med immunsvekkende tilstander.
- Det er sannsynlig at de ønskede effektene veier opp for de uønskede effektene i gruppene med høyest risiko for alvorlig forløp av covid-19, og i favør av å tilby en boosterdose i disse gruppene dersom beskyttelsen etter vaksinasjon synker, smittetrykket er høyt og sykdomsbyrden øker.

Gjennomførbarhet

Er det mulig å gjennomføre tiltaket?

- Dokumentasjon: Se kapittel 6 Influensa og kapittel 7 Regulatoriske forhold
- Vurdering:
 - Ingen av mRNA-vaksinene er foreløpig godkjent av EMA for bruk som boosterdose. Slik godkjenning kan være en fordel dersom vaksinen tilbys i vaksinasjonsprogram, men er ikke et krav. Produktomtalen presiserer at vaksinene skal brukes i henhold til myndighetenes anbefaling.
 - Kommunene har god vaksinasjonskapasitet og skal ha beredskap for å kunne tilby en boosterdose, selv om vaksinasjonskapasiteten bygges noe ned når grunnvaksinasjon av de fleste innbyggere er gjennomført.
 - Tilgangen på vaksiner er god.
 - Samtidig bruk av influensa- og koronavaksine anbefales ikke, og det bør gå en uke mellom vaksinasjonene. Kommunenes kapasitet til å håndtere vaksinasjon med en boosterdose kan være begrenset når influensavaksinasjon skal gjennomføres. Influensavaksinasjon bør ha høyere prioritet enn boostervaksinasjon mot covid-19.

- Tiltaket er gjennomførbart. Tilgang på vaksiner og kommunenes kapasitet til å gjennomføre vaksinasjon er sannsynligvis i favør av tiltaket.

Hvor alvorlig er problemet?

Hvor alvorlig er problemet?

- Dokumentasjon: Se kapittel 2 Status for pandemien, kapittel 4 Effekt etter vaksinasjon og kapittel 6 Influensa – oppsummeringspunkter fra kapitlene. Hva har vi av dokumentasjon for de ulike målgruppene
- Vurdering:
 - Beskyttelse mot covid-19 gjennom vaksinasjon er avgjørende for å håndtere pandemien videre. Fullvaksinasjon med to doser har vist å gi svært god beskyttelse mot covid-19-relatert sykehusinnleggelse og død, og bidrar til å redusere smittespredningen i samfunnet. Dette gjelder også for eldre personer. Det kan se ut til at enkelte undergrupper blant eldre, personer over 80 år og personer over 65 år som tilhører risikogrupper med høy risiko for alvorlig forløp av covid-19, kan ha noe dårligere beskyttelse mot mer alvorlig koronasykdom over tid, men dataene er veldig usikre.
 - I Norge er vaksinasjonsdekningen for to doser vaksine svært høy i gruppene med høyest risiko.
 - Studier fra andre land viser noe økt forekomst av alvorlig sykdom blant fullvaksinerte eldre over tid.
 - Per i dag er sykdomsbyrden blant voksne lav, også blant eldre. Fra sykehjemmene rapporteres det om smitte blant beboere, men få blir alvorlig syke. Det er få tilfeller av covid-19-relatert sykehusinnleggelse og død blant fullvaksinerte i Norge. Gjennomsnittsalderen blant disse tilfellene er høy, og majoriteten tilhører i tillegg risikogrupper med høy eller moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19, hvorav en høy andel allerede tilbys en ekstra dose i grunnvaksinasjonen (3. dose [redacted]).
 - Koronaepidemien er på retur etter en forbigående økning i ukene etter sommerferien. Selv om deltavarianten med høyere spredningsevne dominerer, har det lyktes å bringe epidemien under kontroll med moderate tiltak. Antall innleggelser er nå synkende, og sykehusenes kapasitet har ikke vært truet i forbindelse med perioden med høy smittespredning i etterkant av sommerferien.
 - Vi må være forberedt på økt smitte med koronaviruset og andre luftveisinfeksjoner i vinterhalvåret. Nye varianter av koronaviruset med økt smittsomhet kan komme i sirkulasjon. For å redusere risikoen for at en stor sykdomsbyrde av sesonginfluensa skal sammenfalle med en økning av covid-19 er vaksinasjon mot influensa høyt prioritert. Vi anbefaler at det går minst en uke mellom vaksinasjon mot influensa og vaksinasjon om covid-19.
 - Vi regner med at gruppene med høyest risiko for alvorlig forløp av covid-19 også er de gruppene der beskyttelsen etter fullvaksinasjon avtar først. Dette er også de gruppene som ble vaksinert først.
- Problemet er alvorlig og av stor betydning, og er sannsynligvis i favør av å tilby en boosterdose dersom beskyttelsen etter vaksinasjon synker, smittetrykket er høyt og sykdomsbyrden øker. Behovet for boostervaksinasjon vil i stor grad følge prioriteringsrekkefølgen som ved grunnvaksinasjon.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

1. Bakgrunn

Vaksinasjon er nå det viktigste redskapet for å oppnå målet i regjeringens nye strategi mot covid-19-epidemien, nemlig å hindre en betydelig sykdomsbyrde og en betydelig belastning på helsetjenestene.

Vaksinasjon beskytter den vaksinerte meget godt mot covid-19 og enda bedre mot alvorlig forløp av covid-19. Dette er den *direkte* effekten av vaksinasjon, og fullvaksinasjon er bedre enn delvaksinasjon. I tillegg beskytter fullvaksinasjon godt mot å bli smittet og kunne smitte videre. Dermed er det mindre risiko for at den vaksinerte skal bli en smittekilde for familie, venner, kolleger, pasienter og andre. Dette er den *indirekte* effekten av vaksinasjon, og den effekten bidrar til å redusere smittespredningen i samfunnet. Vaksinasjon kan da erstatte andre tiltak, som de inngripende kontaktreduserende tiltakene.

Når vi inkluderer en målgruppe i et vaksinasjonsprogram, er det så og si alltid den direkte beskyttelsen vi er ute etter. Så kan den indirekte beskyttelsen komme som en tilleggsbegrunnelse eller bonus. Det er bare unntaksvis at vi vaksinerer folk som selv ikke har særlig nytte av vaksinasjon, hovedsakelig med den hensikt å beskytte andre indirekte. Et element av dette har vi ved vaksinasjon av helsepersonell for å beskytte deres pasienter, og husstandsmedlemmer av immunsvekkede for å beskytte deres husstandsmedlemmer.

Det primære målet med vaksinasjonsprogrammet er å redusere sykdom og død. Det har vi gjort best ved direkte og tidlig beskytte dem som er særlig utsatt for alvorlig forløp hvis de blir smittet, altså de eldre og syke der vi har høy vaksinasjonsopplutning. Disse eldre og syke har nytte også av at epidemien er liten som følge av høy vaksinasjonsdekning i samfunnet. Den beste beskyttelsen av de eldre og syke er likevel den direkte beskyttelsen.

Etter regjeringens nye strategi skal vi tolerere noe mer smittespredning i samfunnet. Det kan bety at de eldste og syke, vaksinerte som uvaksinerte, er mer utsatt for å bli eksponert for viruset. Vår modellering viser at under visse forutsetninger kan det komme en vinterbølge av epidemien. Det er usikkert hvor stor denne bølgen blir og når den eventuelt kommer, men det ser ut til at nokså moderate tiltak kan begrense bølgen.

Det er uansett avgjørende at de eldste og syke til enhver tid har god beskyttelse. Dersom denne beskyttelsen svekkes over tid, kan det få uforholdsmessig stor betydning for sykdomsbyrden i samfunnet og for belastning på sykehusene. De eldste og syke har trolig størst risiko for å miste noe av beskyttelsen først fordi de generelt har dårligere immunforsvar¹ og fordi de ble vaksinert først i vinter.

Vi vil vurdere følgende grupper:

1. Sykehjemsbeboere. Denne gruppen omfatter om lag 40.000 beboere (medialder 86 år) på korttids- eller langtidsopphold.
2. Eldre 85 år+. Denne gruppen omfatter om lag 117.000 personer, de fleste av sykehjemsbeboerne inngår i denne gruppen.
3. Eldre 65-84 år. Denne gruppen omfatter om lag 850.000 personer.

¹ Agrawal, U., et al. (2021). COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00380-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00380-5)

4. Risikogrupper 18-64 år med høy risiko. Denne gruppen omfatter om lag 45.000 personer.
5. Risikogrupper 18-64 år med moderat risiko. Denne gruppen omfatter om lag 400.000 personer.
6. Generell befolkning over 18 år.

Vi vurderer ikke om beskyttelsen mot infeksjon og videre smitte er svekket, og om en boosterdose kan styrke denne beskyttelsen. Den beste måten nå å oppnå bedre befolkningsimmunitet for å begrense epidemien, er trolig å sørge for bedre oppslutning om både første og andre dose blant unge voksne med mange kontakter. Det er nå om lag 275 000 18-44-åringer som ikke er registrert med noen vaksinedoser og om lag 200 000 som er registrert med bare én dose. En del av disse kan ha gjennomgått sykdom, og vil derfor kun være anbefalt en dose. Kommunene jobber hardt for å øke oppslutningen blant disse. Klarer man å vaksinere en del flere av disse, vil det sannsynligvis ha større effekt på smittespredningen enn en boosterdose til de eldste og syke.

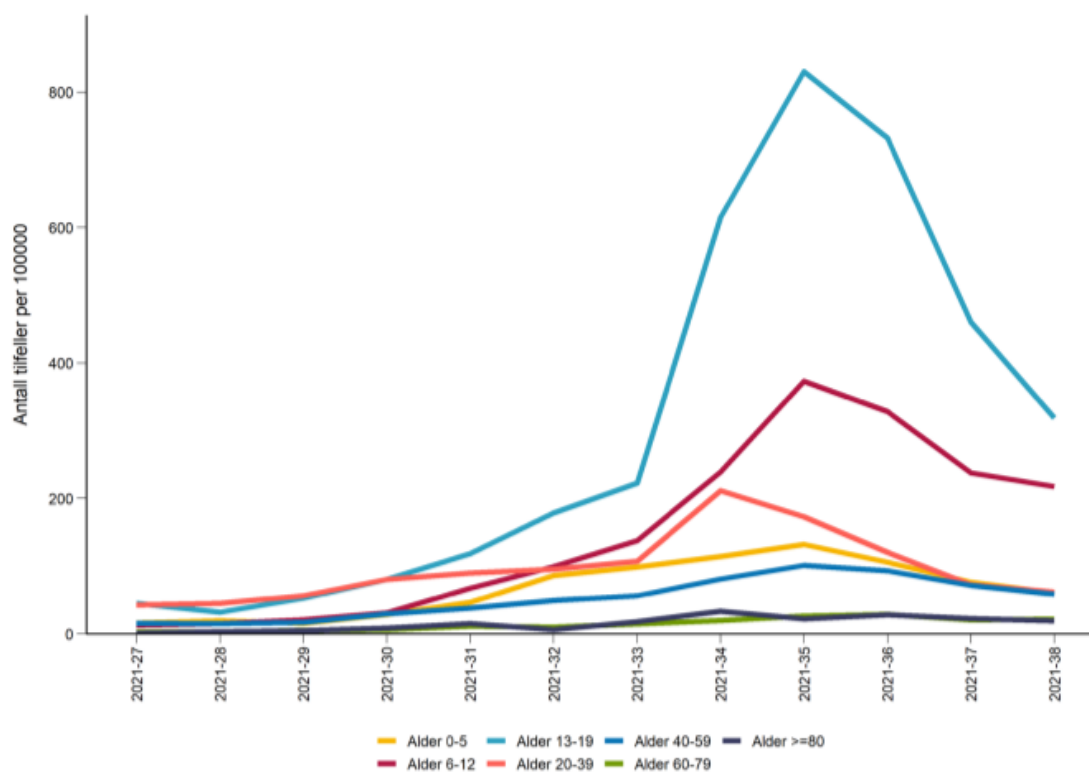
2. Status for pandemien i Norge

2.1. Smittesituasjonen

Hovedbildet er at epidemien er nedadgående:

- Det har vært en nedgang i antall nye pasienter innlagt i sykehus de seinere ukene. Det er foreløpig rapportert om 55 nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak i uke 38, etter 76 i uke 37 og 98 i uke 36.
- Det er rapportert om 12 nye pasienter innlagt i intensivavdeling i uke 38, etter 11 i uke 37.
- Det er foreløpig meldt om 9 covid-19-assosierte dødsfall i uke 38 mot 11 i uke 37.

Økningen i smitte som ble observert på sensommeren er nå på vei til å snu (Figur 1). Dette kan delvis forklares av økt vaksinasjonsopptak blant unge voksne og ungdommer. Smitten blant de eldre aldersgruppene var beskjeden selv om det i deler av august og september var høye smittetall, særlig i noen steder av landet.



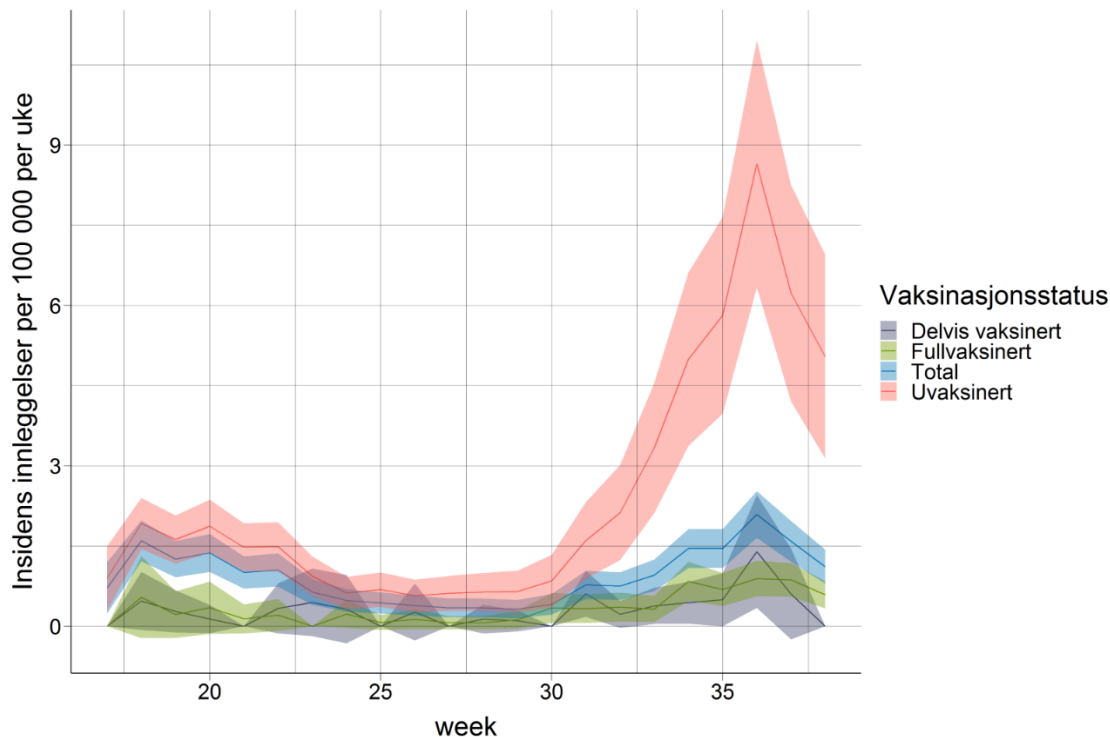
Figur 1. Antall meldte covid-19 tilfeller per 100.000 innbyggere, fordelt på aldersgrupper, 5. juli-26. september 2021. Kilde: MSIS

2.2. Forekomst av alvorlig sykdom

Data fra Norge viser at del- og fullvaksinerte har lavere risiko for innleggelse i sykehus, og deltavarianten har ikke ført til økt risiko for sykehusinnleggelse i Norge, sammenlignet med alfa.²

Antall sykehusinnleggelser økte i takt med økende smitte i løpet av august og september, men er nå på vei ned. Insidensen av sykehusinnleggelser er fortsatt lav blant vaksinerte (Figur 2). I uke 38, blant 52 nye pasienter innlagt i sykehus i Norge med covid-19 som hovedårsak, var 31 (60 %) uvaksinert, 1 (2 %) delvaksinert og 20 (38 %) fullvaksinert. Totalt er det foreløpig rapportert om 168 fullvaksinerte og 69 delvaksinerte som er blitt innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen siden begynnelsen av koronavaksinasjonsprogrammet. Av de sykehusinnlagte har 12-13 % av del- og fullvaksinerte hatt behov for intensivbehandling, sammenliknet med 18 % av uvaksinerte.

² Veneti, L. et al. (2021). No difference in risk of hospitalisation between reported cases of the SARS-CoV-2 Delta variant and Alpha variant in Norway. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.02.21263014>



Figur 2. Antall nye pasienter pr. 100.000 innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelse, etter uke og vaksinestatus, 14. juni 2021 – 26. september 2021.

Medianalderen blant de 145 fullvaksinerte som hittil har vært sykehusinnlagt er 77 år (nedre–øvre kvartil: 60–83 år), og 131 (78 %) tilhører risikogrupper med høy eller moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19. Pasienter med høy risiko for alvorlig forløp utgjør 10 % av risikopopulasjonen, men utdypende analyser av sykehusinnlagte viser at hele 37 % tilhørte denne høyrisikogruppen. De største gruppene var pasienter med aktiv kreft sykdom, pasienter med alvorlig nyresvikt og organtransplanterte. Denne gruppen anbefales og tilbys allerede en 3.dose for å øke forutsetningene for bedre beskyttelse mot alvorlig covid-19.³ Det er foreløpig ikke grunnlag for å tilby disse ytterligere vaksinerings utover 3.dosen.

FHI utfører løpende analyser for å undersøke hvorvidt sykehusinnlagte som er del- og fullvaksinert får et annet pasientforløp enn uvaksinerte. Preliminære analyser viser at fullvaksinerte har kortere liggetid på sykehus og lavere behov for intensivbehandling sammenliknet med uvaksinerte. Analysene vil etter hvert kunne inkludere aldersstratifiserte data.

2.3. Oppfølging av utbrudd meldt til VESUV (sykehjem)

FHI tar kontakt med alle sykehjem som varsler mistenkte utbrudd til Vesuv og følger opp alle per telefon. Det varsles fortsatt flere utbrudd og det meldes om smitte på sykehjemmene, men få blir

³ Regjeringen. (2021, 30. august). *Immunsupprimerte får tilbud om vaksinedose 3.* [Nyhet 30.08.2021.](#)

alvorlig syke. For perioden 1. juni til 20. september (siste rapporteringsperiode til ECDC) er 91 beboere blitt smittet av SARS-CoV-2 i forbindelse med varslet utbrudd, og av disse var 65% fullvaksinert. Åtte fullvaksinerte beboere er i samme periode død, der det med stor sannsynlighet er grunnet SARS-CoV-2. Det rapporteres om at en stor andel av de smittede beboerne har symptomer. Symptomer som rapporteres er en variasjon fra lette til mer uttalte symptomer som SpO2 < 90 %, hoste, feber og nedsatt allmenntilstand. Blant de ansatte i sykehjem er 38 ansatte meldt smittet av SARS-CoV-2 ved varslet utbrudd, og 53 % av disse er fullvaksinert. Ingen alvorlige syke. I over 75 % av utbruddene er smitte introdusert av de ansatte.

2.4. Status for vaksinasjon i Norge

Koronavaksinen Comirnaty (BioNTech/Pfizer) ble tilgjengelig i Norge under en betinget godkjenning 23. desember 2020 og første dose ble satt 27.12.20. Fullvaksinasjon med denne vaksinen består av to doser etter godkjent vaksinasjonsregime der den andre dosen skal gis tidligst 21 dager etter at den første dosen ble satt. Tilsvarende ble Spikevax (Moderna) ble tilgjengelig i Norge under en betinget godkjenning 6. januar 2021. Fullvaksinasjon med denne vaksinen består også av to doser etter godkjent vaksinasjonsregime, men her skal andre dosen gis tidligst 28 dager etter at den første dosen ble satt. Fra 15. mars anbefalte Folkehelseinstituttet at doseringsintervallet kunne forlenges til inntil 6 uker for de med høy alder og de medisinske risikogrupperne.

Figur 3 under, vaksinasjonskalenderen, viser når vaksinerings hovedsakelig foregikk i de ulike gruppene og figur 4 viser andelen vaksinert med minst to doser i de ulike gruppene. De første gruppene som ble vaksinert i Norge var sykehjemsbeboere, eldre som var 85 år og eldre samt noen grupper av helsepersonell. Boosterdosering vil særlig være aktuelt i grupper der det er gått mer enn 6 mnd siden fullvaksinasjon (to doser gitt).

Sykehjemspatientene var de aller første som ble vaksinert, denne gruppen ble vaksinert med kort intervall altså 3 uker for Pfizer og 4 uker for Moderna, for 6 måneder siden var omtrent 82 % vaksinert med to doser. Gruppen utgjør om lag 40.000 personer.

Aldersgruppen 85 år og eldre utgjør om lag 117.000 personer og inkluderer de fleste av sykehjemspatientene, denne gruppen ble vaksinert med kort intervall altså 3 uker for Pfizer og 4 uker for Moderna. For 6 måneder siden var 82% av kvinnene og 85% av mennene vaksinert med to doser.

Aldersgruppen 65 til 84 år utgjør omtrent 850.000 personer. For 6 måneder siden var 37% av kvinnene og 33 % av mennene i alderen 75-84 år vaksinert med to doser. For aldersgruppen 65-74% var det under 3% som hadde fått to doser.

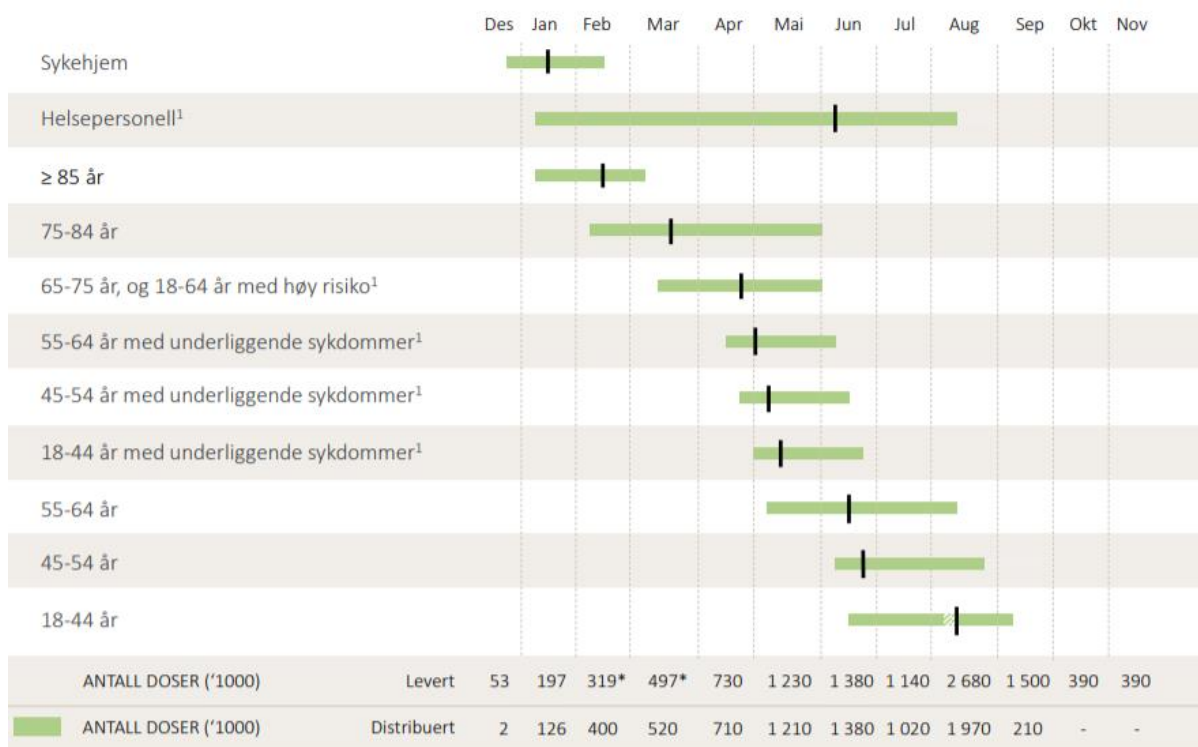
Medisinske risikogrupper 18-64 år består av omtrent 44.000 personer med høy risiko for alvorlig forløp og omtrent 405.000 med moderat risiko. For 6 måneder siden var det under 5% som hadde fått to doser koronavirusvaksiner blant disse.

Vaksineringsscenario

Når forventer vi å kunne vaksinere ulike grupper mot covid-19?

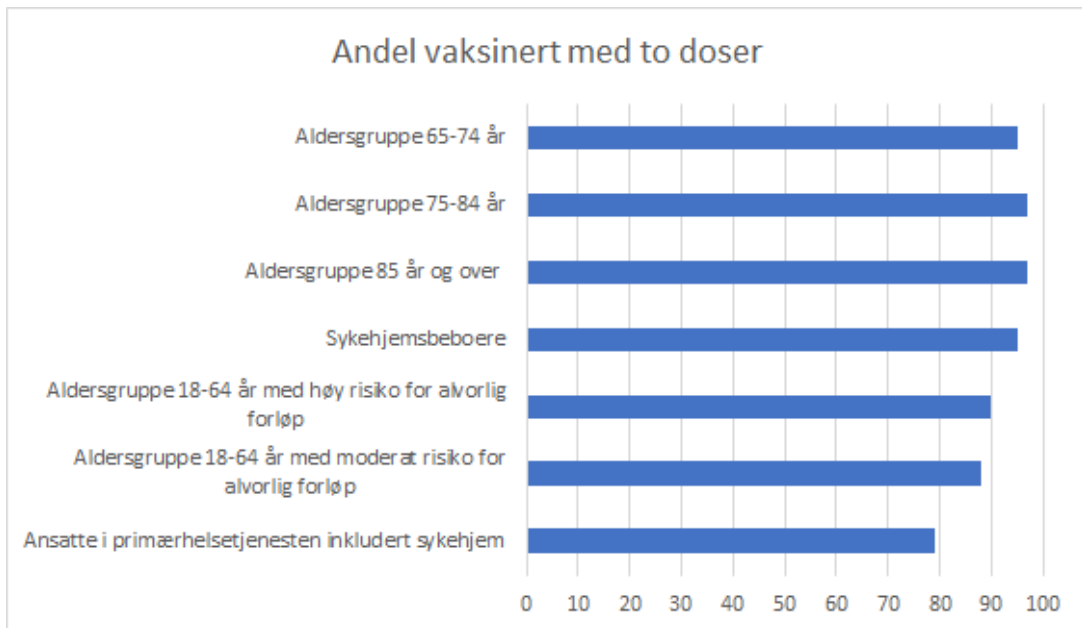
VERSJON 13. AUGUST
KALENDEREN ER FORELØPIG
OG VIL BLI ENDRET JEVNLIG

- 12 UKERS DOSEINTERVALL – kombinasjon av vaksiner - Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca (stanset f.o.m. uke 11)
- Foreløpig tidsperiode der de ulike kommunene ferdigstiller vaksinerings av første/andre dose (praktiske hensyn ivare tatt)
- ALLE HAR FÅTT TILBUD OM FØRSTE DOSE



- Vaksineringsscenarioene viser et forenklet nasjonalt gjennomsnitt hvor vi antar at anbefalte prioriteringer blir fulgt nøye og at kommunene vaksinerer i samme tempo. Tallene er usikre og scenariene gir et foreløpig bilde.
* Inkluderer kun leverte AstraZeneca-doser som ble videredistribuert.

Figur 3. Vaksinasjonskalenderen fra Koronavaksinasjonsprogrammet illustrerer når de ulike gruppene hovedsakelig ble vaksinert, versjon pr 13.08.21



Figur 4. Andel vaksinerte med to doser i de ulike prioriteringsgruppene for vaksinasjon. Kilde: BeredtC19

Koronaepidemien er på retur etter en forbigående økning i ukene etter sommerferien. Selv om deltavarianten med høyere spredningsevne dominerer, har det lyktes å bringe epidemien under kontroll med moderate tiltak. Antall innleggelser er nå synkende, og sykehusenes kapasitet har ikke vært truet i forbindelse med perioden med høy smittespredning i etterkant av sommerferien.

Dette skyldes den høye vaksinasjonsdekningen:

- Virusets spredningsevne er betydelig redusert når en så høy andel av befolkningen er vaksinert. Det skal derfor mindre til av andre tiltak for å holde epidemien under kontroll.
- Epidemien sprer seg i hovedsak blant uvaksinerte barn, ungdom og unge voksne med lav risiko for alvor forløp ved sykdom.
- Vaksinerte som likevel blir smittet, får i betydelig mindre grad alvorlig forløp.

Vaksinasjon har dermed i stor grad tatt brodden av epidemien. Vi vurderer at det i ukene framover er liten risiko for at epidemien skal komme ut av kontroll, gi betydelig sykdomsbyrde eller true helsetjenestenes behandlingsskapasitet, men situasjonen må følges nøye.

3. Immunrespons etter vaksinasjon

3.1. Korrelat til beskyttelse (COP)

Det kommer stadig flere studier som viser at nivået av nøytraliserende antistoffer mot spike-proteinet korrelerer med graden av beskyttelse mot SARS-CoV-2 både i dyreforsøk^{4,5,6} og i mennesker.^{7,8,9} Data fra bruk av rekonvalesentsera i behandling av covid-19 underbygger også dette.¹⁰

Det er imidlertid ikke etablert noe kvantitativt korrelat til beskyttelse (COP) som definerer hvilket nivå av disse antistoffene (terskelverdi) som må være til stede for å oppnå beskyttelse. Beskyttelse kan omfatte både beskyttelse mot infeksjon, mot symptomatisk sykdom og mot alvorlig sykdom og død. Det må etableres COP for hver av disse. Dette er vanskelig å oppnå bla fordi det foreløpig ikke eksisterer en felles målemetode. Ulike laboratorier og vaksineprodusenter benytter i dag en rekke ulike testsystemer for å måle nøytraliserende antistoffer. WHO har nå etablert en internasjonal standard som vil gjøre dette arbeidet noe enklere, men det er fortsatt langt frem. Hvilket nivå som er nødvendig for beskyttelse vil også kunne avhenge av virusvariant. Det er sannsynlig at cellulære immunrespons (T-celler) også vil innvirke på graden av beskyttelse særlig mot alvorlig sykdom og død, men disse responsene er mer komplisert å måle og korrelat til beskyttelse mangler også for denne delen av immunresponsen. Siden det så langt ikke er etablert noe kvantitativt COP er det derfor ikke mulig å definere graden av beskyttelse basert utelukkende på antistoffmålinger som kan gi et klart informert valg om når det er behov for booster-doser.

3.2. Immunrespons og varighet etter fullvaksinasjon

Selv om mRNA vaksinerer gir robuste antistoff- og T celle responser med relevans for beskyttelse mot både villtype og andre virusvarianter, avtar disse immunresponsene og følgelig også beskyttelsesgraden over tid. Det er imidlertid ikke slik at en målbar reduksjon i en immunparameter (eks. antistoffer) nødvendigvis betyr at beskyttelsen er tilsvarende redusert. Hvis antistoffnivået fremdeles er over den terskelverdien som kreves for å oppnå beskyttelse (kvantitativt korrelat til beskyttelse), vil beskyttelsen fortsatt være til stede selv om antistoffnivået er redusert.

⁴ Israelow, B., Mao, T., Klein, J., Song, E., Menasche, B., Omer, S. B., Iwasaki, A. (2021). Adaptive immune determinants of viral clearance and protection in mouse models of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.444825>

⁵ Mercado, N. B., Zahn, R., Wegmann, F., Loos, C., Chandrashekar, A., Yu, J., ...Barouch, D. H. (2020). Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 583–588. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>

⁶ McMahan, K., Yu, J., Mercado, N. B., Loos, C., Tostanoski, L. H., Chandrashekar, A., ...Barouch, D. H. (2021). Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 590(7847), 630–634. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>

⁷ Gilbert, P. B., Montefiori, D. C., McDermott, A., Fong, Y., Benkeser, D., Deng, W., ...Koup, R. A. (2021). Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>

⁸ Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., A. Juno, J. A., ...Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 27(7), 1205–1211. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

⁹ Feng, S., Phillips, D. J., Thomas White, T., Sayal, H., Aley, P. K., Bibi, S., ...Voysey, M. (2021). Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.21.21258528>

¹⁰ Libster, R., Marc, G. P., Wappner, D., Coviello, S., Bianchi, A., Braem, V., ...Polack, F. P. (2021). Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine* 384(7), 610-618. DOI: [10.1056/NEJMoa2033700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700)

Immunresponsen mot koronaviruset er sammensatt og består av ulike mekanismer som virker beskyttende på ulike måter. Nøytraliserende antistoffer beskytter mot at infeksjonen etableres i kroppen, mens cellulære immunresponser hovedsakelig beskytter mot alvorlig sykdom og død. Denne distinksjonen er viktig for bruken av immunstatus som grunnlag for å vurdere beskyttelse over tid. Det betyr at selv om antistoffnivået er redusert til under terskelverdi for beskyttelse mot infeksjon, kan beskyttelsen mot alvorlig sykdom og død fortsatt være intakt, forutsatt at cellulære responser holdet et visst nivå. Tidsforløpet for avtagende immunrespons og redusert beskyttelse etter vaksinasjon vil generelt være varierende i forhold til alder og immunstatus/immunsuppresjon.

Flere studier som har fulgt immunresponsen etter mRNA-vaksinasjon (Comirnaty) over tid, rapporterer at både nivået av Spike-bindende antistoffer og virus nøytraliserende antistoffer synker gradvis (målt 6 uker, 12 uker og 6 måneder etter 2. dose). Et halvt år etter 2. dose var antistoffene på samme nivå som etter én dose. Antistoffenes evne til å blokkere virusbinding til reseptor (ACE-2) målt mot andre virusvarianter (alfa, beta, gamma, delta) var også redusert etter 12 uker. Kvantitering av Spike-bindende antistoffer har også vist at nivået som måles på alle tidspunkter fram til 6 måneder etter 2. dose var lavere med økende alder.^{11 12 13} Data fra disse og andre studier¹⁴ indikerer også at eldre får et lavere nivå av både antistoffer og cellulære responser enn yngre etter mRNA vaksiner som medfører redusert immunitet på et tidligere tidspunkt. Dette samsvarer også med erfaringer fra andre vaksiner og nyere kunnskap vi har fra influensavaksiner av eldre.

Tilsvarende studier med Spikevax (Moderna) viser også avtagende nivåer av både spike-bindende og funksjonelle antistoffer målt mot de samme virus variantene i et tidsrom på 6-7 måneder etter fullvaksiner med felles kinetikk for alle varianter i hvert testsystem. Det viste seg imidlertid at nivået av funksjonelle antistoffer mot virusvariantene vedvarte over lenger tid enn tilsvarende antistoffer mot villtypen (vaksinevarianten).^{15 16} En annen studie som involverer begge mRNA- vaksinene (Comirnaty og Spikevax) viser på tilsvarende måte at nivået av både spike-bindende og nøytraliserende antistoffer avtar over tid frem mot 6 måneder. B-celle-responser med hukommelse

¹¹ Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Adamson, A., ...Peterson, P. (2021). Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *The Lancet Regional Health – Europe*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100208>

¹² Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Adamson, A., ...Peterson, P. (2021). Declined antibody responses to COVID-19 mRNA vaccine within first three months. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.19.21255714>

¹³ Shrotri, M., Navaratnam, A., Vincent Nguyen, V., Byrne, T., Geismar, C., Fragaszy, E., ...Aldridge, R. W. (2021). Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *The Lancet*, 398(10298), 385-387. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01642-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01642-1)

¹⁴ Collier, D. A., Ferreira, I., Kotagiri, P., Datir, R. P., Lim, E. Y., Touizer, E., ...Gupta, R. K. (2021). Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature*, 596(7872), 417-422. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03739-1>

¹⁵ Widge, A. T., Roupshael, N. G., Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roberts, P. C., Makhene, M., ...Beigel, J. H. (2021). Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *NEJM* 384(1), 80-82. doi: 10.1056/NEJMc2032195

¹⁶ Pegu, A., O'Connell, S. E., Schmidt, S. D., O'Dell, S., Talana, C. A., Lai, L., ...Doria-Rose, N. A. (2021). Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*, 373(6561), 1372-1377. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abj4176>

viste seg derimot å være stabile eller svakt økende over 6 måneder, mens hukommelse T-celle-responser også avtar i tidsrommet 1-6 måneder etter vaksinerings.¹⁷

Kort oppsummert viser disse studiene at mRNA-vaksinering gir robuste antistoffresponser og T-celle-responser med relevans for immunologisk hukommelse mot både villtype og andre virusvarianter (inkludert delta) med varighet opp til 6 måneder som var maksimal observasjonstid. Nivået av immunresponsene faller imidlertid over tid, noe som også samsvarer med rapporter om redusert beskyttelse mot infeksjon. Selv om immunresponser for alle aldersgrupper faller over tid, er det fortsatt usikkert når responsen er blitt så lav at boosterdose er nødvendig for å opprettholde beskyttelsen (mangler kvantitativt korrelat til beskyttelse). Det som imidlertid er klart, er at gruppen eldre responderer noe dårligere på vaksinerings sammenliknet med yngre aldersgrupper og viser et lavere (og fallende) antistoffnivå gjennom hele tidsforløpet fram mot 6 måneder.¹⁸ I tillegg var det slik at de aller eldste ble fullvaksinert på et tidspunkt hvor intervallet mellom dosene ikke var fullt så optimalt som senere praksis.

¹⁷ Goel, R. R., Painter, M. M., Apostolidis, S. A., Mathew, D., Meng, W., Rosenfeld, A. M., ...Wherry, E. J. (2021). mRNA Vaccination Induces Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 with Continued Evolution to Variants of Concern. *bioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.457229>

¹⁸ Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Adamson, A., ...Peterson, P. (2021). Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *The Lancet Regional Health – Europe*. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100208>

3.3. Immunresponser etter boosterdose

Immunrespons etter boosterdose med Comirnaty

Det er foreløpig ikke publisert data fra kliniske forsøk med boosterdose i fagfelleverderte tidsskrifter, men data fra to kliniske studier er tilgjengelig fra amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) i forbindelse med BioNTech/Pfizers søknad om godkjenning for bruk av boosterdose.¹⁹ I disse studiene er det målt nøytraliserende antistoffer, men data på cellulær immunitet foreligger ikke.

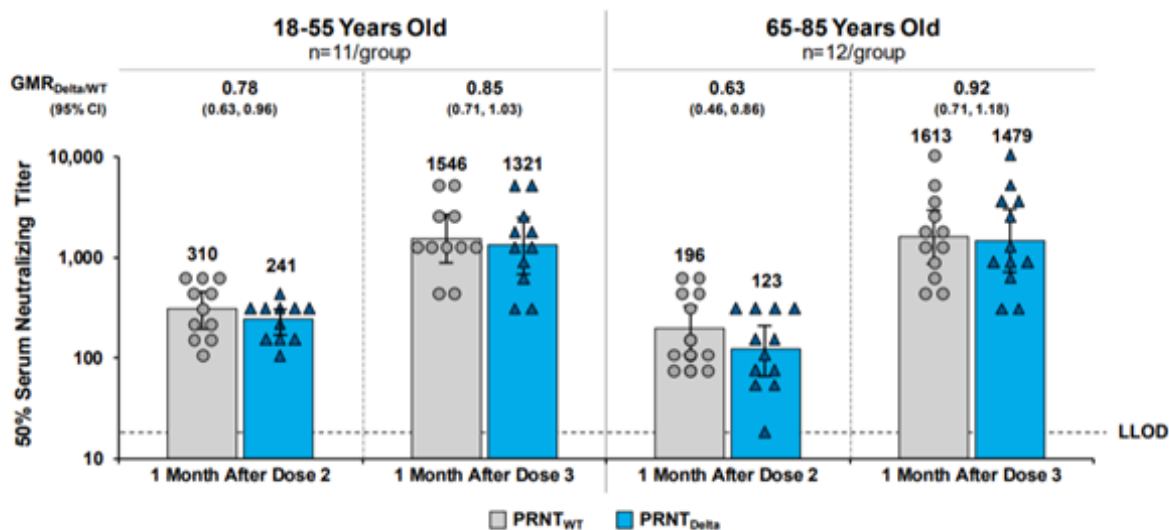
I fase I-studien fikk 23 friske deltakere i alderen 24-75 år (18-55 år, N=11; 65-85 år, N=12) én boosterdose 8 md etter 2. dose (dose 1 og 2 med 3 ukers intervall). Nøytraliserende antistoffer mot villtypevirus og de to virusvariantene Beta (B.1.351) og Delta (B.1.617.2) ble undersøkt og resultatene viste en klar økning i antistoffnivåer etter booster dosen for alle tre virusvarianter, hhv >5X, >15X og >5X økning sammenliknet med etter 2 doser. Dette tyder på at det dannes god immunologisk hukommelse (hukommelses B-celler som raskt produserer antistoffer ved smitte) etter 2 vaksinedoser uavhengig av virusvariant.

Det er velkjent fra andre vaksiner, bl.a. influensavaksiner, at man ofte får en bedre og bredere immunrespons etter booster doser.²⁰ Data fra fase I-studien tyder på at dette også gjelder for Comirnaty. Det var relativt sett en bedre antistoffrespons mot beta- og deltavarianten etter booster dosen enn etter 2. dose (mindre reduksjon i antistoffnivåene sammenliknet med villtypen). Mot deltavarianten var nivåene i de to aldersgruppene hhv 78% og 63% av antistoffresponsen mot villtypen etter 2. dose, mens etter booster ble dette økt til 85% og 92%. Det var liten eller ingen forskjell på antistoffnivåene i de to aldersgruppene etter booster dose, men dette er basert på svært få individer uten underliggende sykdommer. Figur 6 viser responsen mot deltavarianten i de to aldersgruppene. Det trengs større studier for å se om antistoffresponsen etter booster dose vil være på samme nivå i eldre som i yngre aldersgrupper i den generelle befolkningen.

¹⁹ FDA Briefing Document. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting (2020, 10. desember). *Pfizer-BioNTech Covid-19 Vaccine*.

²⁰ Galli, G., et al. (2009). Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0903181106>

Post-dose 3 BNT162b2 GMTs Indicate a Substantial Boost to the Delta Variant Similar to Wild Type



Submitted for publication.

CC-23

Figur 6. Nøytraliserende antistofftiter mot villtype og deltavariant etter boosterdose med Comirnaty²¹

I en fase III delstudie fikk 312 deltakere i alderen 18-55 år en boosterdose med Comirnaty 5-8 md (median 7 md) etter 2. dose. Nøytraliserende antistoff mot villtypevirus ble undersøkt hos 234 av disse, men ikke mot deltaviruset eller andre virusvarianter. Boosterdosen ga en klar økning i antistoffnivåer (3 ganger økning) sammenliknet med responsen etter 2 doser. Før boosterdosen hadde 77.2% av deltakerne påvisbare antistoffer, mens hele 99,5% av deltakerne fikk påvisbare antistoffer 1 md etter booster (97,8% 1 md etter 2. dose).

Immunrespons etter boosterdose med Spikevax

Det foreligger én publikasjon i fagfelleurdert tidsskrift på en klinisk studie med boosterdose av Spikevax der interimanalyse av immunresponser er presentert.²² Studien inkluderte 20 deltakere i aldersgruppen 18 år og eldre. Studien viser at nivået av nøytraliserende antistoffer avtok gradvis de første 6 måneder etter 2.dose, og videre at en boosterdose ga signifikant økning av nøytraliserende antistoffer (4 ganger økning mot villtype) sammenliknet med responsen etter 2 doser. Boosterdose ble gitt 6 måneder etter 2. dose, og det ble gitt halv dose (dvs 50 mikrogram) sammenliknet med dose brukt ved dose 1 og 2.²³ Data på cellulære immunresponser etter booster foreligger ikke.

3.4. Immunresponser mot virusvarianter: Variants of concern

Bakgrunnsinformasjon om virusvarianter foreligger som vedlegg.

Vaksinene som benyttes i det norske vaksinasjonsprogrammet, Comirnaty og Spikevax, benytter begge spikeproteinene fra Wuhan-varianten av SARS-CoV-2 som vaksineantigen. Vaksinene induserer

²¹ FDA. (2021). <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-september-17-2021-meeting-announcement#event-materials>

²² Choi, A., et al. (2021). Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nature Medicine*. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01527-y>

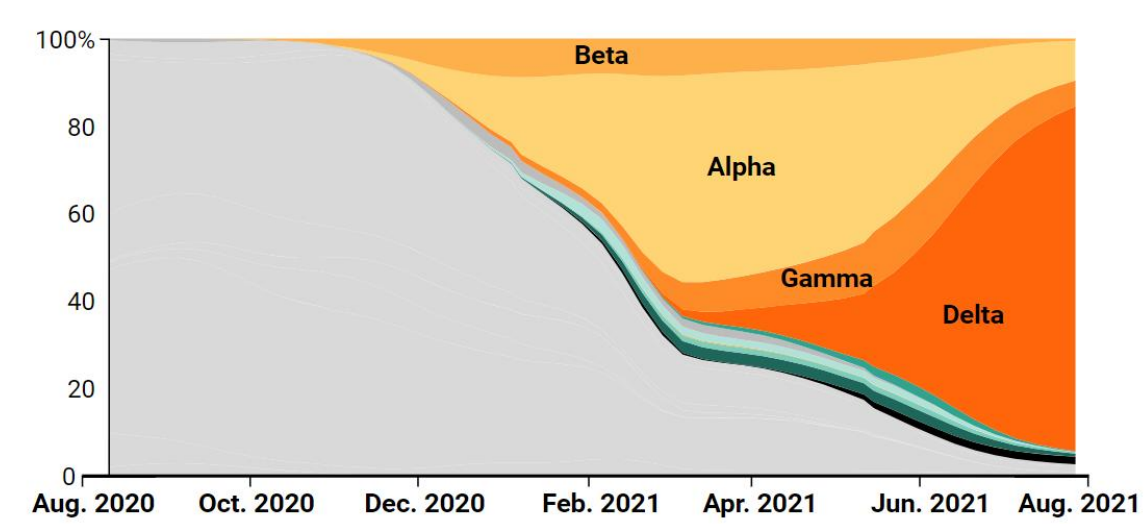
²³ Moderna. (2021). *Moderna Announces Submission of Data to European Medicines Agency for its COVID-19 Vaccine Booster*. [Press Release September 3, 2021](https://www.modernatx.com/newsroom/moderna-announces-submission-of-data-to-european-medicines-agency-for-its-covid-19-vaccine-boosters).

en polyklonal antistoffrespons (humoral immunitet), dvs. at det dannes mange ulike antistoffer som gjenkjenner ulike deler av spikeproteinet. Små endringer i virusets spikeprotein vil ikke nødvendigvis påvirke vaksinsens effekt negativt, men dersom det oppstår flere endringer i viktige områder vil effekten kunne reduseres.

Vaksinasjon induserer også cellulær immunitet via T-celler som kan gjenkjenne andre deler av spikeproteinet enn det antistoffene gjør. Vanligvis er dette deler som ikke er eksponert på overflaten av proteinet, og som dermed er mindre utsatt for mutasjoner. Dette gjør den celle-medierte responsen mindre sårbar for mutasjoner.

Det foreligger per i dag ikke data knyttet til virusvarianter av SARS-CoV-2 som i seg selv indikerer behov for en boosterdose. Beta er den kjente varianten som i størst grad gir immunevasjon, men fullvaksinasjon (med Comirnaty eller Spikevax) er likevel vist å gi god beskyttelse. Hvis den vaksineinduserte immuniteten med tiden blir betydelig svekket («waning»), vil risikoen for gjennombruddsinfeksjoner med virusvarianter øke. I Norge observerte vi tilfeller av gjennombruddsinfeksjoner med Beta hos fullvaksinerte sykehjemspasienter relativt kort tid etter vaksinasjon (ca. 2 måneder etter 2. dose). Klinisk fremsto dette stort sett som milde infeksjoner som ikke krevde medisinsk behandling. Imidlertid inntraff det også dødsfall i denne forbindelse, hos individer med alvorlig underliggende sykdom og høy alder. For den generelle immunfriske befolkning vil milde gjennombruddsinfeksjoner sannsynligvis fungere som en immunologisk booster, og øke beskyttelsen. Et mulig scenario er derfor at SARS-CoV-2 over tid vil opptre som et forkjølelsesvirus på linje med de fire andre kjente koronavirusene som sirkulerer i den humane populasjon. Altså at viruset vil gi opphav til gjentatte milde infeksjoner som dermed sikrer vedvarende immunitet mot alvorlig sykdom. Ved gjentatt eksponering for viruset vil immunsystemet ha mulighet til å holde følge med antigendrift.

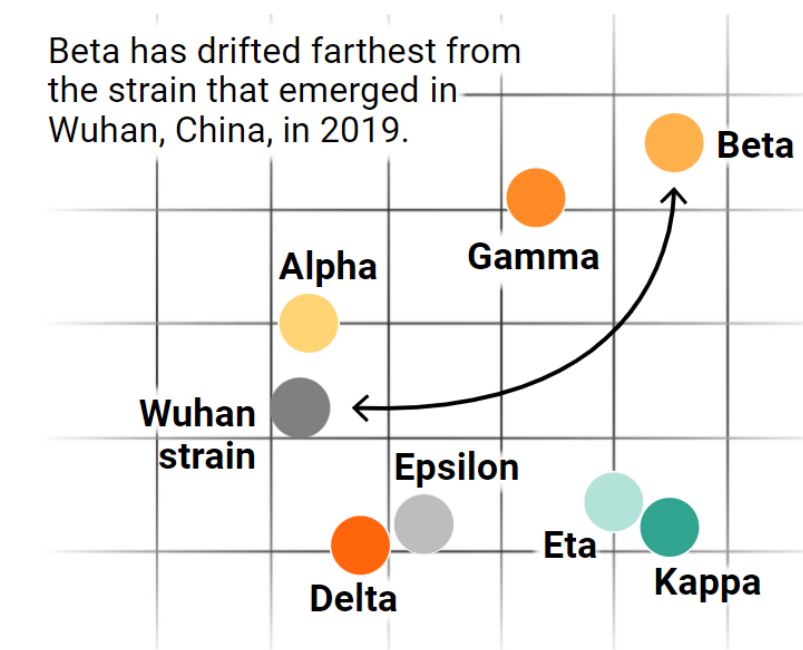
SARS-CoV-2 har kun sirkulert i den humane populasjon i ca. 2 år, noe som er svært kort i evolusjonær sammenheng. Viruset har flere ganger endret seg såpass radikalt at det har oppstått nye varianter som har overtatt global dominans (Figur 7).



Figur 7. Global utvikling av dominerende virusvarianter fra august 2020 til august 2021. Kilde: K. Kupferschmidt Science 2021 Vol. 373 Issue 6557, Pages 844-849.

Det er svært usikkert hvordan viruset vil utvikle seg videre, og hvilket potensiale det er for større endringer i smittsomhet og immunevasjon. Det er først ettersom store deler av verdens befolkning

oppnår immunitet, enten gjennom vaksinasjon eller gjennomgått sykdom, at effektene av seleksjonspress grunnet immunitet blir tydelige. Vi er foreløpig i en tidlig fase av denne prosessen. Det er imidlertid grunn til å tro at det ligger noen begrensninger i virusets mulighet til å endre seg for å unnsnippe immunitet og samtidig beholde evnen til å infisere mennesker²⁴. Dette fordi den beskyttende immuniteten synes å være fokusert mot det reseptorbindende domenet av spikeproteinet, dvs den delen av viruset som er påkrevet for å trenge inn i humane celler. En nylig publisert studie i tidsskriftet *Nature* konkluderte med at det skal inntreffe ganske omfattende genetiske endringer i SARS-CoV-2 før viruset helt kan unnsnippe en polyklonal nøytraliserende immunrespons basert på vaksinasjon eller infeksjon med villtypen²⁵.



Figur 8. Viktige virusvarianter plassert i et «antigen kart» der avstanden mellom to varianter indikerer hvor godt antistoff generert mot én variant nøytraliserer andre varianter. Beta, øverst til høyre, er den varianten som nøytraliseres dårligst av antistoff generert mot villtype virus («Wuhan strain»), og vice versa; en immunrespons basert på infeksjon eller vaksinasjon med beta vil være dårligste utgangspunkt for beskyttelse mot villtypen (og mot delta). Per september 2021 er det kun beta, delta og gamma som er definert som bekymringsvarianter (variants of concern) av WHO. Grafikken er laget av Derek Smith, David Montefiori og kolleger. Kilde: K. Kupferschmidt Science 2021 Vol. 373 Issue 6557 Pages 844-849.

En eventuell booster dose for den generelle befolkning eller for spesielt utsatte grupper, kan være aktuelt enten grunnet svekket immunitet hos individet («waning» eller immunsvekkelse av annen årsak), eller fordi viruset har utviklet seg til å bli såpass forskjellig fra den opprinnelige villtypen (Wuhan variant) at den vaksineinduserte immuniteten ikke lenger gir tilfredsstillende beskyttelse. En kombinasjon av «waning» og endret virus vil kunne ha en additiv effekt som øker risikoen for gjennombruddsinfeksjon.

Per i dag er det kun vaksiner basert på villtypen som er godkjent og dermed aktuelle som en eventuell boosterdose. Det utvikles imidlertid andre generasjons vaksiner som er basert på én eller flere av

²⁴ Rochman, N. D., Faure, G., Wolf, Y.I., Freddolino, P.L., Zhang, F., Koonin, E. V. (2021). Epistasis at the SARS-CoV-2 RBD Interface and the Propitiously Boring Implications for Vaccine Escape. *bioRxiv*. [Preprint]. <https://doi.org/10.1101/2021.08.30.458225>

²⁵ Schmidt, F., et al. (2021). High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04005-0>

variantene, og effektstudier av disse prototypevaksinene pågår. Som illustrert i Figur 8 har de ulike variantene utviklet seg i noe ulik retning fra den opprinnelige Wuhan-varianten. Siden det er usikkert hvilken retning denne utviklingen vil ta videre fra dagens situasjon med overveldende dominans av delta, fremstår en booster vaksine basert på Wuhan-varianten fortsatt som et godt valg.

4. Effekt etter vaksinasjon

4.1. Resultater fra kliniske studier

Comirnaty

Det er så langt publisert effektdata fra 1 stor randomisert kontrollert studie (RCT) for fase 2/3 på Comirnaty. Studien hadde totalt 43 448 deltagere i aldersgruppen 16 år og eldre, hvorav 21 720 vaksinerte, og ble gjennomført på flere studiesteder i henholdsvis USA, Brasil, Argentina, Sør-Afrika, Tyskland og Tyrkia. Etter en oppfølgingstid på 2 mnd etter 2. dose ble det påvist en vaksineeffekt på 95% (95%KI 90,0;97,9) mot SARS-CoV-2-infeksjon. Det var i denne studien ingen sykehusinnleggelse i vaksinegruppen, mot 5 i kontrollgruppen. For dødsfall var det for få tilfeller og for kort oppfølgingstid til å kunne angi et effektestimert.²⁶ Etter 6 måneders oppfølgingstid var vaksineeffekt mot SARS-CoV-2-infeksjon på 91,3% (95% KI 89,0; 93,2). Det ble observert en gradvis avtagende effekt mot infeksjon fra 96,2% ved 2 måneder, 90,1% i perioden 2 mnd til 4 mnd, og 83,7% etter 4-6 måneder. Effekt mot alvorlig sykdom var 96,7% (95% KI 80,3;99,9) etter 6 måneders oppfølgingstid.²⁷

Spikevax

Det er så langt publisert data fra 1 stor randomisert kontrollert fase 3-studie med Spikevax. Studien inkluderte 30 351 deltagere hvorav 14 134 vaksinerte, og ble gjennomført på flere studiesteder i USA. Etter en oppfølgingstid på 2 måneder var vaksineeffekt mot symptomatisk covid-19 94 % (95 % KI 89-97) regnet fra 14 dager etter 2.dose. Beskyttelse mot sykehusinnleggelse ble estimert til 89 % (95 % KI 13-99), men basert på få tilfeller med 1 i vaksinegruppen mot 9 i placebogruppen.²⁸ Etter median oppfølgingstid på 5,3 måneder var vaksineeffekt mot symptomatisk covid-19 93% (95% KI 91,0-94,8) og 98,2% (95% KI 92,8-99,6) mot alvorlig sykdom.²⁹

I en analyse blant vaksinerte som deltok i den åpne delen av fase 3-studien COVE til Moderna er det observert tegn på avtagende beskyttelse mot gjennombruddsinfeksjon. To grupper vaksinert i to ulike tidsperioder, henholdsvis juli til desember 2020 og desember 2020 til april 2021, inngikk i analysen hvor man sammenlignet antall covid-19-tilfeller påvist i perioden 1.juli-27 august 2021 i de to gruppene. Median oppfølgingstid var 8 md og 13 md siden første dose. Det ble i perioden juli -august registrert 162 covid-19-tilfeller i gruppen som ble vaksinert tidlig (insidensrate 49/1000 personår), mot 88 tilfeller i gruppen som ble vaksinert sent (insidensrate 77,1/1000 personår). Dette utgjør en 36,4% (95% KI 17.1%-51.5%) lavere insidensrate blant gruppen som ble vaksinert sist. Tilsvarende trend ble

²⁶ Polack, F. P., et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

²⁷ Thomas, S. J., et al. (2021). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine*. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>

²⁸ Baden, L. R., et al. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

²⁹ El Sahly, H. M., et al. (2021). Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *New England Journal of Medicine*. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113017>

observert for alvorlig sykdom, men forskjellene var ikke signifikante. 97% av påviste covid-19-tilfeller i analyseperioden var forårsaket av delta-varianten.³⁰

4.2. Resultater fra observasjonsstudier

Beskyttelse etter to doser mRNA-vaksine

Nedenfor følger informasjon om publiserte data for beskyttelse etter vaksinasjon med mRNA-vaksinene Comirnaty eller Spikevax fra observasjonsstudier som er gjort i perioder hvor deltavarianten (B.1.617.2) har vært dominerende. Dataene er foreløpige data fra sammenstillinger av internasjonale observasjonsstudier. Dataene vil bli oppdatert etter som nye studier eller andre vurderinger blir gjort.

Atten studier ble identifisert, alle observasjonsstudier som rapporterte resultater hvor deltavarianten var den virusvarianten som hovedsakelig sirkulerte. Tolv av de inkluderte studiene rapporterte vaksineeffektivitet (VE) mot bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon (positiv PCR med og uten symptomer) og tretten av de inkluderte studiene rapporterte VE på sykehusinnleggelser eller alvorlig sykdom. To

³⁰ Baden, L. R., et al. (2021). Covid-19 in the Phase 3 Trial of mRNA-1273 During the Delta-variant Surge. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.17.21263624>

studier rapporterte VE på død. Studiene er fra USA^{31,32,33,34, 35, 36, 37, 38, 39} Qatar⁴⁰, Skotland⁴²,^[06]UK^{44, 45}, Israel^[06]⁴⁶, Nederland⁴⁷, Canada⁴⁸, Danmark⁴⁹ og Norge⁵⁰. Flere av studiene rapporterte separat VE for Comirnaty og Spikevax. Vi valgte å skille oppfølgingstid i studiene til mer enn 20 uker og til under eller

³¹ Grannis, S. J., et al. /CDC, (2021). Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance - Nine States, June-August 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm>

³² Puranik, A., et al. (2021). Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707>

³³ Rosenberg, E. S., et al. /CDC, (2021). New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status - New York, May 3-July 25, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e1.htm?s_cid=mm7034e1_w

³⁴ Barlow, R. S., et al. (2021). Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against SARS-CoV-2 Infection During a Delta Variant Epidemic Surge in Multnomah County, Oregon, July 2021. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.30.21262446>

³⁵ Nanduri, S., et al. /CDC, (2021). Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - National Healthcare Safety Network, March 1-August 1, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e3.htm>

³⁶ Bajema, K. L., et al. /CDC, (2021). Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalization — Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1–August 6, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7037e3-H.pdf>

³⁷ Tartof, S. Y., et al. (2021). Six-Month Effectiveness of BNT162B2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Large US Integrated Health System: A Retrospective Cohort Study. *SSRN*. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3909743

³⁸ Tenforde, M. W., et al. (2021). Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults - United States, March-July 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e2.htm?s_cid=mm7034e2_w

³⁹ Tang, P., et al. (2021). BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261885>

⁴⁰ Chemaitelly, H., et al. (2021). Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.25.21262584v1>

⁴¹ McKeigue, P. M., et al. (2021). Efficacy of vaccination against severe COVID-19 in relation to Delta variant and time since second dose: the REACT-SCOT case-control study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.12.21263448>

⁴² Sheikh, A., et al. (2021). SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*, (397). <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2901358-1>

⁴³ Andrews, N., et al. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. [Preprint]. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

⁴⁴ Pouwels, K.B., et al. (2021). Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262237>

⁴⁵ Goldberg, Y., et al. (2021). Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>

⁴⁶ de Gier, B. et al. (2021). COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalizations and ICU admissions in the Netherlands, April- August 2021. *medRxiv* (2021). *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263613>

⁴⁷ Nasreen, S., et al. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420>

⁴⁸ Statens Serum Institut (SSI), Danmark. (2021, 2. september). <https://files.ssi.dk/covid19/gennembrudsinfektion/rapport/gennembrudsinfektion-covid19-uge35-2021-83op>

⁴⁹ Seppälä, E., et al. (2021). Vaccine effectiveness against infection with the Delta (B.1.617.2) variant, Norway, April to August 2021. *Eurosurveillance Journal*. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.35.2100793>

lik 20 uker etter at deltagerne var fullvaksinerte. ⁵⁰For flere av befolkningsstudiene var det en blanding av deltagere som hadde ulik oppfølgingstid hvor VE ikke var rapportert for forskjellig tidspunkt. Disse ble lagt i gruppen under eller lik 20 uker da vi antar at de fleste i disse studiene ble fullvaksinert i løpet av tredje kvartal 2021.

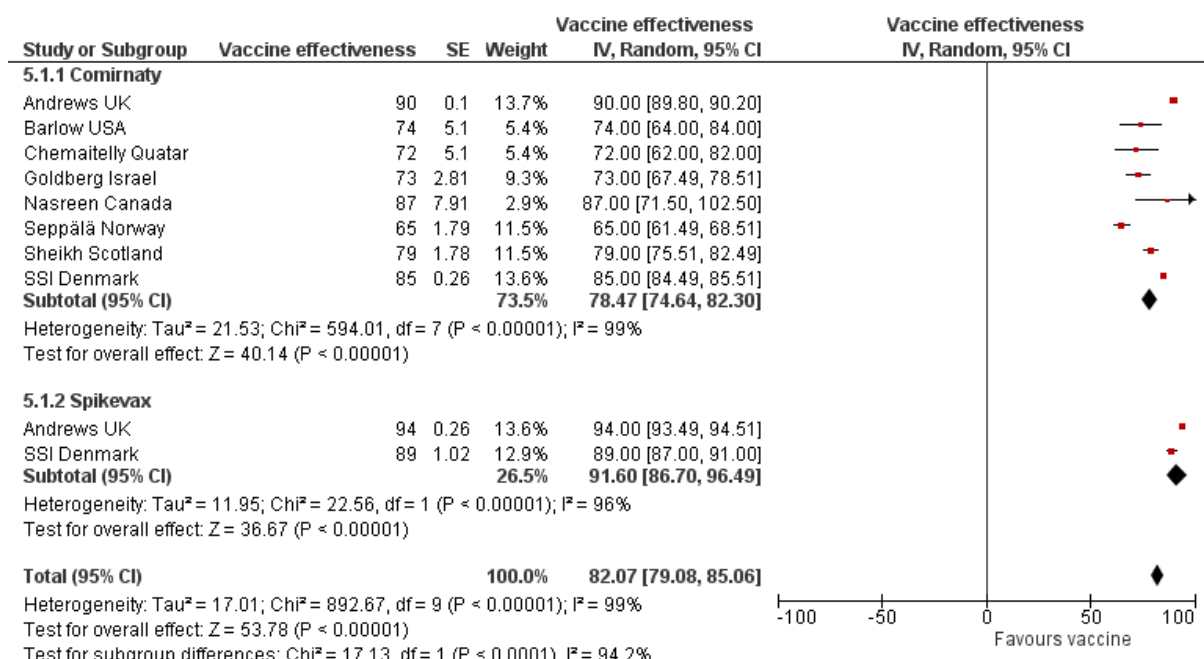
Fem av de inkluderte studiene var store, befolkningsbaserte studier (UK, Danmark, Skottland og Nederland og Norge) mens de resterende tolv studiene inkluderte mindre grupper av befolkningen. Studiene fra USA viste stort sett til befolkningsgrupper i forskjellige stater, men vi kan ikke utelukke at noen personer kan være telt med i flere studier.

Covid-19-vaksineeffektiviteten er høy for alvorlige utfall, inkludert sykehusinnleggelse og død, både i en generell populasjon og hos eldre, og viser at vaksineindusert beskyttelse mot sykehusinnleggelse og død ble opprettholdt også i den siste perioden hvor deltavarianten var den dominerende varianten. Det er allikevel noe usikkert rundt tid siden vaksinasjon og dens innvirkning på avtagende vaksineutløst immunitet (waning immunity). Resultatene fra vår analyse bør også tolkes med forsiktighet på grunn av den varierende studiekvaliteten til mange av de inkluderte studiene, hvorav mange ennå ikke har gjennomgått fagfelleevaluering. Det er også noe usikkerhet rundt ufullstendige detaljer om vaksinasjonstidspunkt og stratifisering av VE-estimer etter tid siden vaksinasjon. Derfor må dataene som presenteres i gjennomgangen tolkes med forsiktighet og gir ikke en fullstendig sammenheng mellom tid siden siste dose og VE, og flere studier er derfor ønskelig for å kunne konkludere.

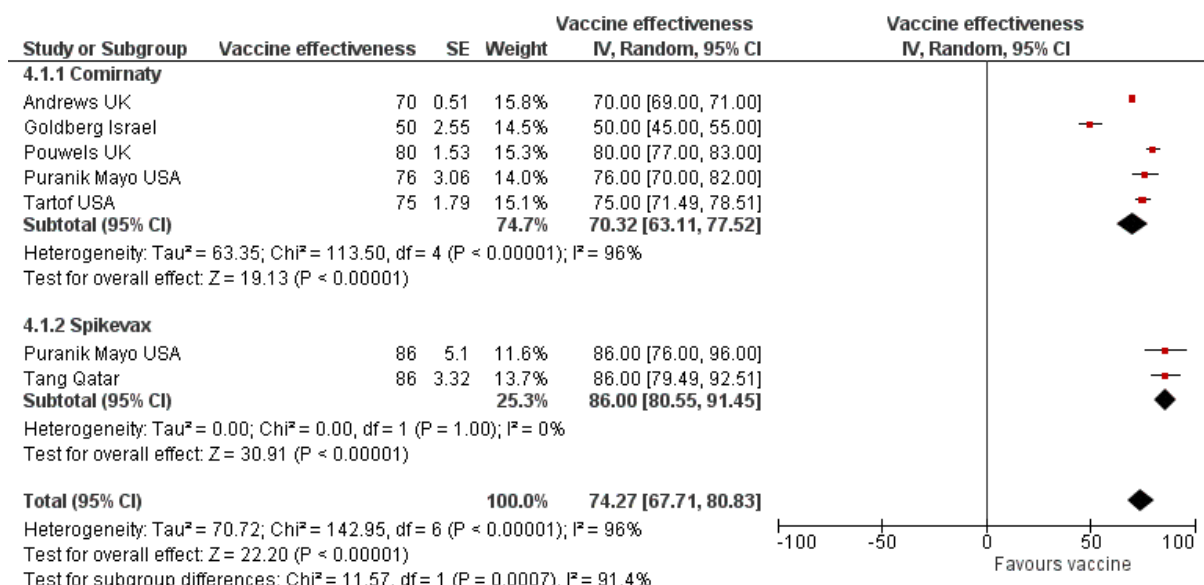
Beskyttelse i den generelle befolkningen

Av de tolv studiene som rapporterte vaksineeffektivitet (VE) mot *bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon* varierte VE fra 65 % til 94 % hos deltagere som hadde 20 uker eller mindre oppfølgingstid, til VE fra 50 % til 86 % hos deltagere hvor det var mer enn 20 uker etter fullvaksinasjon. Selv med variasjonen i effektstørrelse sett med VE mot bekreftet infeksjon, ga det samlede effektestimater en VE på 82 % (95% KI 79-85 %), med en betydelig heterogenitet mellom studiene ($I^2=99$ %) for kort oppfølgingstid (≤ 20 uker) (figur 9) og en VE på 74 % (95% KI 68-81 %), med en betydelig heterogenitet ($I^2=96$ %) for lang oppfølgingstid (>20 uker) (figur 10). Heterogenitet i metaanalyser sier noe om hvor like eller ulike studiene er som blir sammenstilt, hvis studiene er forskjellige med hensyn på få hendelser (gir store konfidensintervaller) vil dette gi større heterogenitet. Skalaen går fra 0 til 100 % hvor over 75 % anses som høy heterogenitet.

⁵⁰ Veneti, L. et al. (2021). No difference in risk of hospitalisation between reported cases of the SARS-CoV-2 Delta variant and Alpha variant in Norway. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.02.21263014>

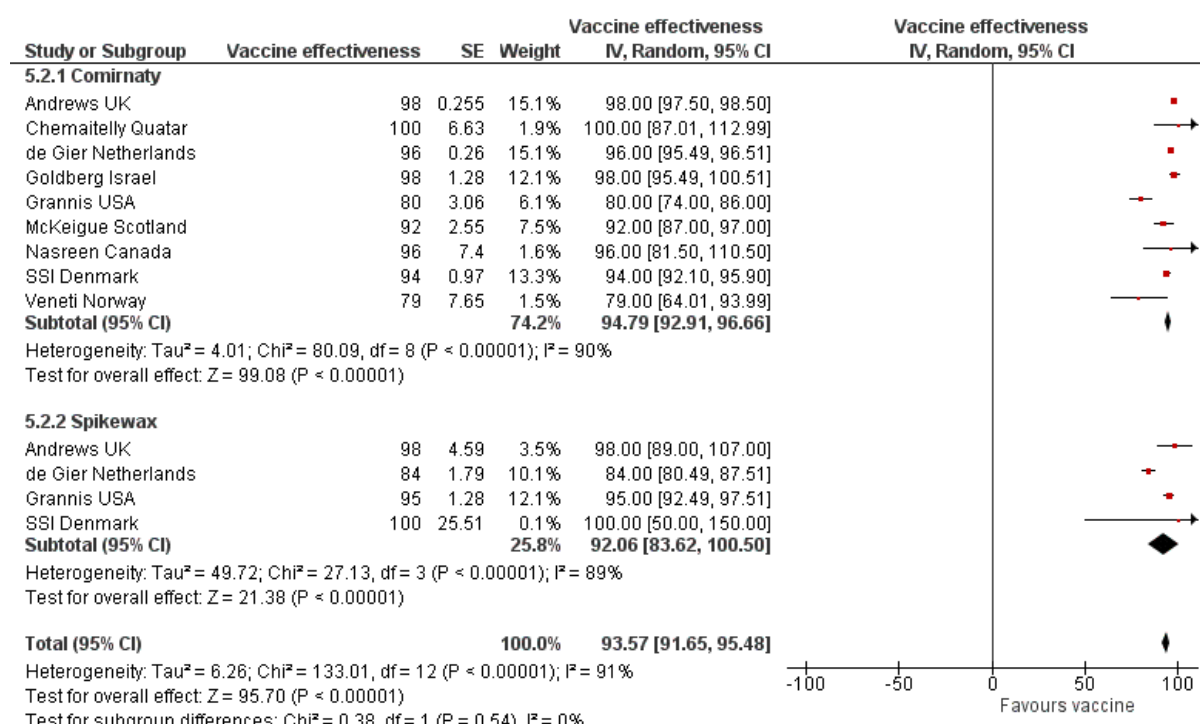


Figur 9. Forrest plot av studier VE for infeksjon i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med kort oppfølging etter fullvaksinasjon (≤ 20 uker)

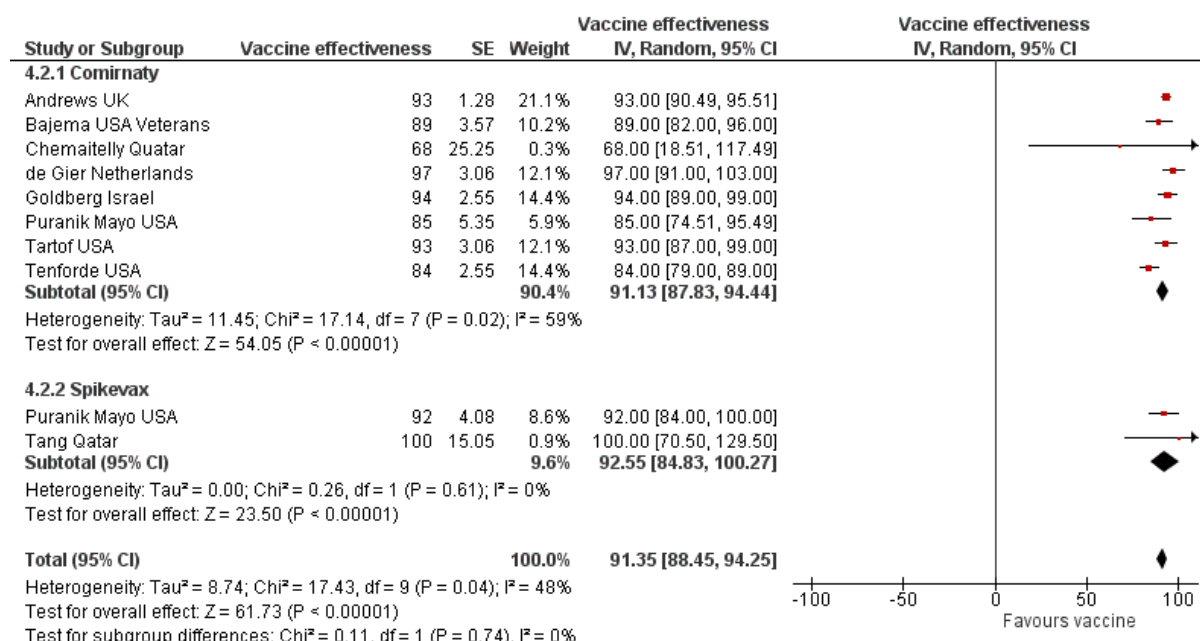


Figur 10. Forrest plot av studier VE for infeksjon i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med lang oppfølging etter fullvaksinasjon (> 20 uker)

VE mot sykehusinnleggelse fra covid-19 var høy i alle studier og varierte fra 79-100 % hos deltagere som hadde 20 uker eller mindre oppfølgingstid, til 68-100 % hos deltagere hvor det var mer enn 20 uker etter fullvaksinasjon. Selv med variasjonen i effektstørrelse sett med VE mot sykehusinnleggelse, ga det samlede effektestimatet en VE på 94 % (95% KI 92-95 %), med en betydelig heterogenitet ($I^2=91\%$) for kort oppfølgingstid (≤ 20 uker) (figur 11) og en VE på 91 % (95% KI 88-94 %), med noe heterogenitet mellom studiene ($I^2=48\%$) for lang oppfølgingstid (> 20 uker) (figur 12).



Figur 11. Forrest plot av studier VE for sykehusinnleggelses i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med kort oppfølging etter fullvaksinasjon (≤ 20 uker)



Figur 12. Forrest plot av studier VE for sykehusinnleggelses i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med lang oppfølging etter fullvaksinasjon (> 20 uker)

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

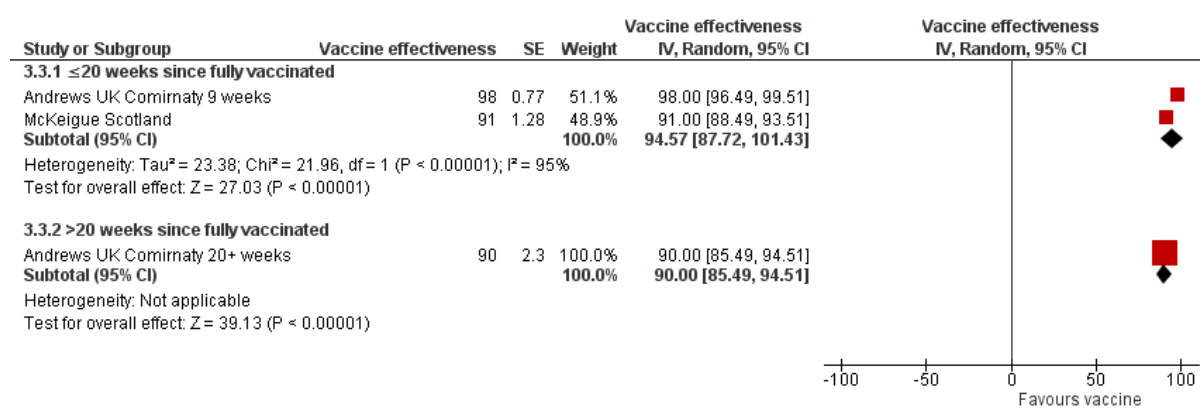
Noen studier har lang nok oppfølging til å kunne si noe om *død av covid-19* i delta perioden (figur 13).

Én studie⁵¹ fra UK i Delta-perioden har vist at etter kort oppfølging (9 uker etter fullvaksinering med Comirnaty) var VE 98 % (95 % KI 96-99%) mot død av covid-19. Etter lang oppfølging (≥20 uker) sank VE mot død av covid-19 til 90 % (95% KI 85-94%).

Én studie fra Skottland⁵² rapporterte VE mot død av Covid-19 i Delta-perioden samlet hos deltagere som fikk mRNA vaksiner (hovedsakelig Comirnaty) og viste en VE på 91 % (95% KI 88-93) etter 10 ukers oppfølging etter fullvaksinering.

I en studie fra USA⁵³ som ser på 13 amerikanske jurisdiksjoner (tilsvarende 25 % av USA befolkning) rapporterte at den endrede forekomsten av sykehusinnleggelse og død var relativt liten etter at delta-varianten ble den dominerende varianten sammenlignet med når alpha dominerte; VE fra 94 % til 90 % for sykehusinnleggelse og fra 95 % til 92 % for død, noe som tyder på høy, fortsatt vaksineeffektivitet mot alvorlig COVID-19.

På grunn av betydelig heterogenitet observert på tvers av studier, ønsket vi ikke å lage et Forrest plot med samleestimat. Tiltroen til effektestimaterne ble vurdert som lav og flere studier er ønskelig før det kan konkluderes.



Figur 13. Forrest plot av studier VE for død av covid-19 i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med kort og lang oppfølging etter fullvaksinasjon

Beskyttelse blant eldre personer

En Canadisk hurtigoversikt som inkluderte studier for den eldre aldersgruppen fra perioden før deltavarianten ble den dominerende varianten, har rapportert at VE mot *covid-19-relatert*

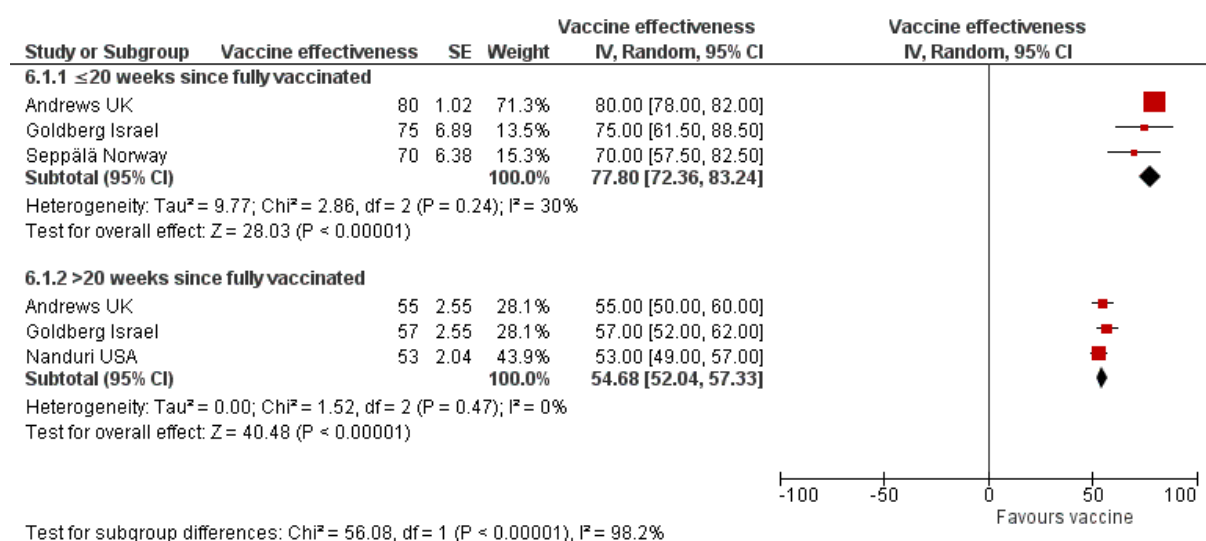
⁵¹ Andrews, N., et al. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. [Preprint]. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

⁵² McKeigue, P. M., et al. (2021). Efficacy of vaccination against severe COVID-19 in relation to Delta variant and time since second dose: the REACT-SCOT case-control study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.12.21263448>

⁵³ Scobie, H. M., et al. /CDC (2021). Monitoring Incidence of COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths, by Vaccination Status — 13 U.S. Jurisdictions, April 4–July 17, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e1.htm>

sykehusinnleggelse var høy i alle studier (fra 75% til 95%), og at denne var i samsvar med VE mot død av covid-19 (fra 89%-95%)⁵⁴.

Seks av studiene rapporterte separat VE for den eldre aldersgruppen. Studiene varierte noe i hvilken aldersgruppe de beskrev som eldre. Studien fra Israel⁵⁵ definerte eldre som de over 60 år mens i studien fra UK⁵⁶ var eldre de over 65 år. Tre studier er fra USA, hvor to^{57 58} så på eldre som de over 75 år og en studie omhandlet sykehjemsbeboere⁵⁹ (LTFC; Long-term care facility). I studiene som rapporterte VE mot bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon varierte VE fra 70 % til 80 % hos deltagere som hadde 20 uker eller mindre oppfølgingstid, til VE fra 53 % til 57 % hos deltagere hvor det var mer enn 20 uker etter fullvaksinasjon. Selv med noe variasjonen i effektstørrelse sett med VE mot bekreftet infeksjon, ga det samlede effektestimatet en VE på 78 % (95% KI 72-83 %), med lav heterogenitet mellom studiene ($I^2=30\%$) for kort oppfølgingstid (≤ 20 uker) og en VE på 55 % (95% KI 52-57 %), med lav heterogenitet ($I^2=0\%$) for lang oppfølgingstid (>20 uker) siden deltagerne ble fullvaksinert (figur 14).



Figur 14. Forrest plot av studier VE for infeksjon i observasjonsstudier blant eldre som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med kort og lang oppfølging etter fullvaksinasjon

⁵⁴ Montroy, J., Farrah, K., Forbes, N., Krishnan, R., Wong, E., Zafack, J., Tunis, M. (2021). Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Long-Term Care Residents: A Rapid Review [unpublished report]. Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada; 2021 September 14.

⁵⁵ Goldberg, Y., et al. (2021). Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>

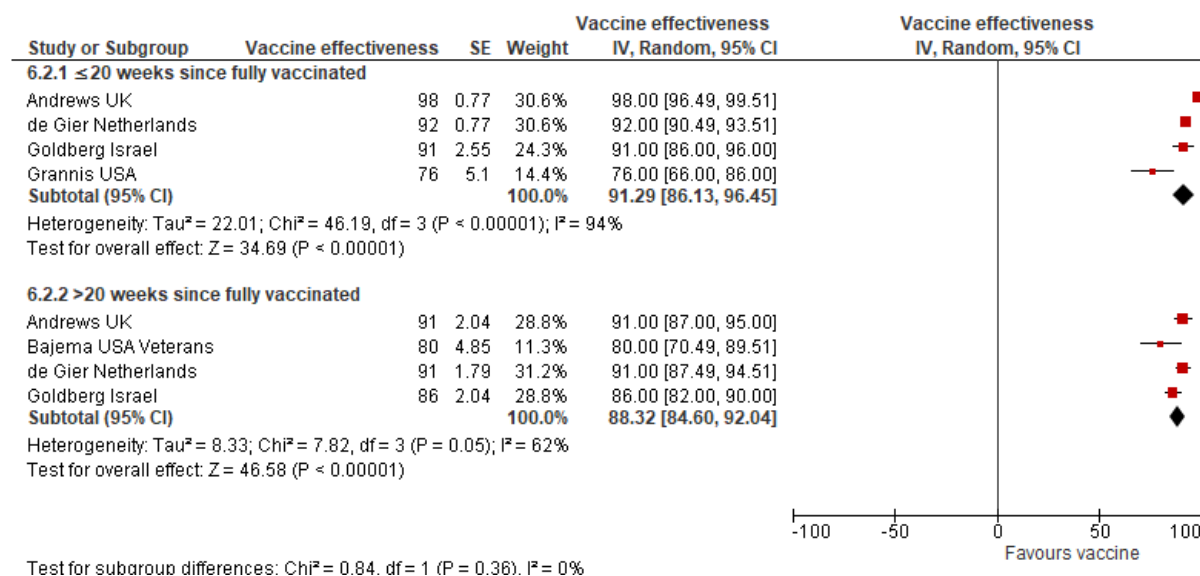
⁵⁶ Andrews, N., et al. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. [Preprint]. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

⁵⁷ Grannis, S. J., et al. /CDC, (2021). Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance - Nine States, June-August 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm>

⁵⁸ Bajema, K. L., et al. /CDC, (2021). Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalization — Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1–August 6, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7037e3-H.pdf>

⁵⁹ Nanduri, S., et al. /CDC, (2021). Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - National Healthcare Safety Network, March 1-August 1, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e3.htm>

VE mot covid-19-relatert sykehusinnleggelse var høy i alle studier, også hos eldre, og VE varierte fra 76-98 % hos deltagere som hadde 20 uker eller mindre oppfølgingstid, til 80-91 % hos deltagere hvor det var gått mer enn 20 uker etter fullvaksinasjon. Selv med noe variasjon i effektstørrelse, ga det samlede effektestimater en VE på 91 % (95% KI 86-96 %), med en betydelig heterogenitet ($I^2=94\%$) for kort oppfølgingstid (≤ 20 uker) og en VE på 88 % (95% KI 84-92 %), med heterogenitet mellom studiene ($I^2=62\%$) for lang oppfølgingstid (>20 uker) etter fullvaksinasjon (figur 15).



Figur 15. Forrest plot av studier VE for sykehusinnleggelser i observasjonsstudier blant eldre som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med kort og lang oppfølging etter fullvaksinasjon.

I en stor studie fra USA⁶⁰ som ser på 25 % av befolkningen, rapporterte de om vaksineeffekter hos personer ≥ 65 år mellom 4. april-19. juni (alpha periode) og 20. juni-17. juli (delta periode) med kun små endringer for alvorlig utfall; VE fra 92 % til 90 % for sykehusinnleggelse og fra 94 % til 91 % for død.

Selv om det samlet sett kan tyde på at beskyttelse mot sykehusinnleggelse er høy også mer enn 20 uker etter fullvaksinasjon, er det en ikke-fagfelleverdert studie fra UK som antyder lavere beskyttelse mot covid-19-relatert sykehusinnleggelse med deltavarianten blant personer over 80 år (73 % (95% KI 53-85)) vaksinert med Comirnaty sammenliknet med de over 65 år (VE 95 % (95% KI 93-96))⁶¹. Tilsvarende rapporteres det fra USA⁶² om lavere beskyttelse mot samme utfall hos personer over 75 år (76 % (95% KI 64–84%)) sammenliknet med 18-74-åringene.

⁶⁰ Scobie, H. M., et al. /CDC (2021). Monitoring Incidence of COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths, by Vaccination Status — 13 U.S. Jurisdictions, April 4–July 17, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e1.htm>

⁶¹ Andrews, N., et al. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. [Preprint]. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

⁶² Grannis, S. J., et al. /CDC, (2021). Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance - Nine States, June-August 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm>

En studie fra UK har rapportert på VE mot *covid-19-relatert død i deltaperioden* hos eldre vaksinert med Comirnaty⁶³. Studien viste at ved kort oppfølging (9 uker etter fullvaksinerings) var VE mot død 97 % (95 % KI 91-99%) mens den etter lang oppfølging (≥ 20 uker) sank til 91 % (95% KI 85-96%). En annen studie fra Portugal⁶⁴ som analyserte VE mot covid-19-relatert død blant deltagere som fikk enten Comirnaty eller Spikevax, viste til en samlet VE for både alfa- og deltaperioden på 81 % (95% KI 74-87) 23 uker etter fullvaksinasjon.

Intervall mellom dosene og påvirkning på grad av beskyttelse

Som nevnt i avsnittet om immunrespons etter vaksinasjon, er det vist at intervall på over 6 uker gir bedre immunrespons sammenliknet med kortere intervall. Hvor stor betydning dette har for klinisk beskyttelse er foreløpig mindre studert for mRNA-vaksinene mot covid-19, men det er kjent for vaksiner mot andre infeksjoner at et langt intervall mellom dosene gir en bedre utvikling av immunresponsen. En studie fra Storbritannia antyder at beskyttelsen mot infeksjon er høyere ved 6-8 ukers intervall mellom dosene sammenliknet med kortere intervall⁶⁵. I en annen britisk studie var det dog ingen målbar forskjell i beskyttelsen mellom de som hadde fått langt eller kort intervall mellom dosene⁶⁶. Det er derfor usikkert hvor stor betydning lengden på intervallet mellom dosene har for beskyttelse mot koronasykdom, særlig hva gjelder mer alvorlig forløp av sykdommen. En nylig publisert ikke-fagfelle vurdert publikasjon fra Storbritannia⁶⁷ antyder at beskyttelsen mot symptomatisk sykdom med deltavarianten kan være noe høyere blant de som fikk 8 uker mellom dosene sammenliknet med de som fikk 4 ukers intervall ved ≥ 20 uker etter fullvaksinasjon. Det er imidlertid stor usikkerhet rundt tallene.

Data fra andre land om alvorlige gjennombruddsinfeksjoner blant vaksinerte

Vaksinene som benyttes i Norge (Comirnaty og Spikevax) har trolig omkring 90% vaksineeffekt for beskyttelse mot alvorlig sykdom og død, men betydelig lavere beskyttelse mot mild infeksjon. Enkelte studier rapporterer vaksineeffekt mot infeksjon så lavt som rundt 60%, eller enda lavere hos eldre. Vaksinene gir altså ingen komplett beskyttelse mot viruset, og det er derfor som forventet at infeksjon påvises også hos fullvaksinerte. Imidlertid er det få gode data på alvorlige gjennombruddsinfeksjoner, til tross for at mange land begynte utstrakt vaksinasjon for 9-10 måneder siden.

⁶³ Andrews, N., et al. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. [Preprint]. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

⁶⁴ Bruxvoort, K., et al. (2021). Real-world effectiveness of the mRNA-1273 vaccine against COVID-19: Interim results from a prospective observational cohort study. *SSRN*. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3916094

⁶⁵ Amirthalingam, G., et al. 2021. Higher serological responses and increased vaccine effectiveness demonstrate the value of extended vaccine schedules in combatting COVID-19 in England. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.26.21261140>

⁶⁶ Pouwels, K.B., et al. (2021). Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262237>

⁶⁷ Andrews, N., et al. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. [Preprint]. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

En stor studie fra UK, publisert som preprint, rapporterte vedvarende høy beskyttelse av Comirnaty mot alvorlig sykdom etter mer enn fem måneder, spesielt hos individer uten underliggende sykdom⁶⁹ imidlertid noe tendens til avtagende immunitet «waning» hos eldre og individer i risikogrupper. Det foreligger også studier som rapporterer en klar reduksjon i vaksineeffekt over tid, men disse er vanskelige å tolke grunnet flere potensielle feilkilder. For eksempel vil slike estimater påvirkes blant annet av økende prevalens, nye sirkulerende virusvarianter og potensielt endret adferd (mere risikoadferd over tid hos fullvaksinerte). Et annet viktig aspekt er at mange land vaksinerte den eldste og mest sårbare delen av befolkningen først, og deretter den friskeste delen av befolkningen, noe som også har innvirkning på statistikken. Data fra Israel⁷⁰ har blitt kritisert for ikke å ta hensyn til denne typen feilkilder. Som vist i figur 15 er det forskjeller mellom forskjellig land og for eksempel Nederland viser ikke til en lavere vaksineeffektivitet etter lengre tid siden vaksinasjon.

Uoffisielle tall fra Island viser at det siden 1. juli 2021 har vært 112 sykehusinnleggelser, hvorav 60 % blant fullvaksinerte (60 % Comirnaty, 22 % AstraZeneca, 10 % Janssen og 8 % Spikevax). Nitten pasienter har vært innlagt intensiv, hvorav 10 fullvaksinerte (6 Comirnaty, 3 AstraZeneca og 1 Janssen). De har hatt tre dødsfall, hvorav 2 var fullvaksinert med AstraZeneca-vaksinen. Det er ukjent hvor mange av disse fullvaksinerte som tilhører risikogrupper for alvorlig forløp av covid-19.

Fra Sverige rapporteres⁷¹ det om totalt 3766 registrerte gjennombruddsinfeksjoner (median alder 54 år) siden 1. juli, hvorav 9 personer (median alder 73 år) hadde behov for intensiv-behandling og 15 personer døde (median alder 84 år). Det er ukjent hvor mange av disse fullvaksinerte som tilhører risikogrupper for alvorlig forløp av covid-19.

Det foreligger ikke tilsvarende detaljert informasjon fra Danmark, men i statusrapport fra Statens Serum Institut⁷² fremgår det at antallet sykehusinnleggelser av fullvaksinerte (per 100 000) er relativt stabilt lavt i perioden 21. juni til 19. september. Igjen er det vanskelig å tolke disse dataene da de påvirkes av mange ulike faktorer (nevnt over) som er vanskelig å kontrollere for.

Med unntak av noen land, så ser det fortsatt ikke ut til å være en overdødelighet basert på data fra Euromomo, på tross av høye smittetall i mange land i Europa⁷³. Dette kan tyde på at vaksinasjon er effektivt mot å redusere covid-19 relatert død.

Beskyttelse etter boosterdose med mRNA-vaksine

Israel var første land i verden til å tilby boosterdose til større deler av befolkningen. I en studie blant 1,1 millioner fullvaksinerte personer over 60 år rapporteres det at forekomsten av infeksjon blant de som fikk en boosterdose var 11 ganger lavere enn blant de som ikke hadde rukket å få boosterdosen⁷⁴. Tilsvarende var estimatet for forekomst av alvorlig sykdom 20 ganger lavere enn blant de som hadde fått to doser. Studien ble utført 30. juli - 31. august 2021, effekten ble målt fra 12 dager etter

⁶⁹ Andrews, N., et al. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. [Preprint]. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>.

⁷⁰ Goldberg, Y., et al. (2021). Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. [Preprint.] *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>

⁷¹ Folkhälsomyndigheten, (2021). *Förekomst av covid-19 efter vaccination*. [Artikkel 09.09.2021](https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/2021/09/09-artikkel-09-09-2021).

⁷² Sundhedsstyrelsen, (2021). Sygdomsbyrde og vaccination - COVID-19, influenza, pneumokokksygdom og RS-virus. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Smitsomme-sygdomme/Statusrapport-smitsomme-sygdomme-21-sep-udgivet-24-sep.ashx?la=da&hash=766D444472DC26B57A385C9C777ACD80108560CE>

⁷³ Euromomo. (2021). *Pooled number of deaths by age group*. <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps>

⁷⁴ Bar-On, Y. M., et al. (2021). Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114255>

boosterdosen og oppfølgingstiden er foreløpig kort. Studien antyder at en boosterdose vil kunne redusere forekomst av smitte og alvorlig koronasykdom blant booster-vaksinerte, men om denne effekten vedvarer over tid er fortsatt ikke kjent.

Israel har også vist til at boostervaksinasjon har bidratt til at reproduksjonstallet (R_0) i landet falt til under 1 i slutten av august⁷⁵. Selv om smittetallene fortsatt var stigende første halvdel av september, så var økningen høyest blant uvaksinerte og det er også denne gruppen som representerer majoriteten av de alvorlige tilfellene⁷⁶.

5. Sikkerhet ved vaksinasjon

5.1. 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. De er som regel kortvarige, men symptomene forekommer i større utstrekning enn det som er rapportert for andre vaksiner. De vanlige bivirkningene er også rapportert å være noe hyppigere og kraftigere blant yngre enn eldre personer.

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

Regulatoriske myndigheter i USA og Europa har konkludert med at peri-/myokarditt (betennelse i hjerteposen/hjertemuskel) 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. Perikarditt har oppstått blant både eldre og yngre, og med en mer jevn kjønnsfordeling enn myokardittene.

Sikkerhet - kliniske studier på booster doser

Det foreligger svært begrenset med data for sikkerhet ved bruk av booster doser, da de kliniske studiene foreløpig kun har inkludert noen hundre deltakere for hver av vaksinene. I tillegg er de fleste deltakerne unge og tidligere friske individer. Studiene av booster dose er ikke store nok til å kunne vurdere sjeldne bivirkninger. Teoretisk er det liten grunn til å tro at revaksinasjon vil gi bivirkninger annet enn de som er kjent fra det primære vaksinasjonsregimet. Det primære vaksinasjonsregimet ga i kliniske studier mindre bivirkninger hos eldre personer og det bekreftes også i de små kliniske studiene som er gjort med eldre deltakere. Det er også forventet ut fra at eldre personer har et

⁷⁵ FDA. (2021). Booster protection against confirmed infections and severe disease – data from Israel. *Vaccines and related biological products advisory committee meeting (17th September, 2021)*.

⁷⁶ Science.org. (2021). Israel's struggles to contain Covid-19 may be a warning for other nations. *News 21 September, 2021*.

immunsystem som reagerer mindre enn hos yngre. Data etter revaksinasjon av personer med nedsatt immunforsvar har også vist at de har tålt 3. dose godt.^{77,78}

BioNTech/Pfizers boosterstudier for Comirnaty omfatter 2 studier. Fase 1 studien startet tidlig i 2021 og inkluderte 23 deltakere, 11 yngre (18-55 år) og 12 eldre (65-85 år), og boosterdose på 30 mikrogram ble gitt omtrent 8 måneder (7-9 måneder) etter dose 2. Fase 3 studien hadde 306 deltakere i alderen 18-55 år som fikk en dose med tilsvarende styrke som ble brukt ved grunnvaksinasjon (30 mikrogram) omtrent 6 måneder (gjennomsnitt 7 md (5-8 md) etter dose 2. Deltakerne er foreløpig fulgt opp i 2-4 måneder etter boosterdose^{79,80}. Studien er foreløpig ikke publisert, men resultatene er tilgjengelige fra sakspapirer i forbindelse med FDAs vurdering av vaksinen.

Produsenten konkluderer med at sikkerhetsprofilen er tilsvarende eller bedre enn etter dose 2, bortsett fra at lymfadenopati ble observert mer hyppig etter boosterdose enn etter første og andre dose (5,2% versus 0,4%). Det ble ikke rapportert dødsfall, myokarditt, perikarditt, anafylaksi, appendicitt eller Bells parese. Men det er vanskelig å konkludere på sikkerhet ut fra alder da kun 12 deltakere var mellom 65-85 år^{81,82}.

Modernas fase 2 boosterstudie for Spikevax hadde 344 deltakere med alder >18 år. Boosterdose ble gitt 6 måneder etter dose 2, booster dosen var halv dose (50 mikrogram) sammenlignet med primærskjema. Sikkerhetsprofil var tilsvarende som etter dose 2, dataene på sikkerhet er foreløpig ikke publisert annet enn i pressemelding fra produsent⁸³, og i en foreløpig analyse som omtaler data fra 20 deltakere⁸⁴.

Representanter fra det israelske helsedepartementet presenterte foreløpige erfaringer ved bruk av boosterdose i Israel i møte med FDA 17. September 2021.

Boosterkampanjen begynte 30. juli, først til eldre over 60 år, deretter alle over 40 år. Personer under 40 år som gravide kvinner, lærere og helsepersonell ble også inkludert. Per 12. september var det gitt 2,8 millioner booster doser i Israel med minst 5 måneders intervall fra dose 2. På dette tidspunktet hadde 85 % av personer over 60 år fått boosterdose. Det var de samme type bivirkninger, men i lavere

⁷⁷ Hall, V. G., et al. (2021). Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2111462?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

⁷⁸ Kamar, N., et al. (2021). Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2108861?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

⁷⁹ Pfizer. (2021). *Pfizer And BioNTech Initiate Rolling Submission of Supplemental Biologics License Application to U.S. FDA For Booster Dose of Comirnaty® In Individuals 16 And Older*. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-initiate-rolling-submission>

⁸⁰ Lee, J. /FDA. (2021). *FDA Review of Effectiveness and Safety of COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA) Booster Dose Biologics License Application Supplement*. <https://www.fda.gov/media/152239/download>

⁸¹ Lee, J. /FDA. (2021). *FDA Review of Effectiveness and Safety of COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA) Booster Dose Biologics License Application Supplement*. <https://www.fda.gov/media/152239/download>

⁸² Gruber, W. /Pfizer Inc. (2021). *BNT162b2 [COMIRNATY® (COVID-19 Vaccine, mRNA)] Booster (Third) Dose*. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-22/02-COVID-Gruber-508.pdf>

⁸³ Moderna. (2021). *Moderna Announces Submission of Data to European Medicines Agency for its COVID-19 Vaccine Booster*. <https://investors.modernatx.com/node/12776/pdf>

⁸⁴ Choi, A, et al. (2021). Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01527-y>

andel, som ble rapportert etter boosterdose sammenliknet med det som ble rapportert etter de to første dosene⁸⁵.

Hva vet vi om sikkerhet ved å gi en boosterdose til eldre og skrøpelige personer?

Erfaring fra grunnvaksinasjon av sykehjemsbeboere og eldre i Norge i desember/januar 2020/2021 viste at de aller fleste tålte vaksinasjon godt. I en rapport fra en ekspertgruppe med geriater som undersøkte de 100 første dødsfallene meldt til Legemiddelverket som mulig relatert til vaksinasjon, konkluderte med at de fleste tålte vaksinasjon godt, men hos enkelte kan vanlige bivirkninger ha bidratt til et mer alvorlig sykdomsforløp⁸⁶. Ekspertgruppen har siden utarbeidet en publikasjon som beslutningsstøtte for vaksinasjon av eldre og skrøpelige.

Selv om det ikke foreligger data fra de kliniske studiene om sikkerhet ved bruk av boosterdose til eldre og skrøpelige personer, vil det komme erfaringer fra andre land som Israel, Danmark, Island og Finland som allerede har startet boostervaksinasjon av de eldste aldersgruppene, sykehjemsbeboere og pleietrengende.

Det er ikke kjent om det vil være en økt risiko for myokarditt/perikarditt eller andre alvorlige bivirkninger etter boosterdosene ved mRNA vaksiner for de eldste. Når det gjelder meldte perikarditter og myokarditter til Legemiddelverkets spontanrapporteringssystem etter primærvaksinasjon var det per 28. september totalt 164 meldte tilfeller av perikarditt, av disse var 22 i aldersgruppen 70-89 år, og for totalt meldte 90 tilfeller av myokarditt var 5 tilfeller i aldersgruppen 70-89 år⁸⁷.

5.2. Meldte bivirkninger og pågående signaler

Legemiddelverket følger pågående signaler via spontanrapporteringssystemene i Norge og andre land. Det er ingen signaler som gjelder kun for den eldre befolkningen. Eldre personer har i større grad underliggende sykdommer som kan føre til ulike hendelser uavhengig av vaksinasjon. Det er imidlertid vanskelig å vurdere hvorvidt vaksinasjon i denne gruppen vil kunne være en medvirkende årsak til at eventuelle sykdommer/hendelser oppstår etter vaksinasjon. Det er derfor viktig å følge spesielt med på om slik hendelser opptrer hyppigere etter vaksinasjon enn forventet i denne aldersgruppen.

FHI har mottatt henvendelser om herpes zoster etter vaksiner. Det er ikke utenkelig at enkelte koronavaksiner er så reaktogene at det kan trigge herpes zoster-utbrudd, og kanskje spesielt i enkelte pasientgrupper som går på immunmodulerende legemidler eller med underliggende sykdom, men det kan også tenkes at utbrudd tilfeldigvis oppstår i tidssammenheng med vaksinasjonen.

5.3. Registeranalyser

Etter at vaksinene ble tatt i bruk har det kommet registeranalyser blant annet fra Israel der det rapporteres om økt forekomst av hovne lymfeknuter, blindtarmbetennelser, reaktivering av herpesinfeksjoner og tilfeller av myokarditt og perikarditt (betennelse i hhv hjertemuskelen og hjerteposen) eller begge⁸⁸. Av de rapporterte bivirkningene ved bruk av mRNA-vaksiner, er det foreløpig peri- og myokardittene som er mest undersøkt. Myokarditt er rapportert hyppigst hos yngre

⁸⁵ FDA. (2021). *Booster protection against confirmed infections and severe disease - data from Israel*. <https://www.fda.gov/media/152205/download>

⁸⁶ Statens Legemiddelverk. (2021). *Ekspertgruppe har vurdert dødsfall hos skrøpelige eldre etter koronavaksiner*. [Nyhet 19.05.2021](https://www.legemiddelverket.no/nyheter/19.05.2021).

⁸⁷ Statens Legemiddelverk. (2021). *Koronavaksiner og betennelse i hjertet*. Nyhet 09.07.21, oppdatert 30.09.21

⁸⁸ Barda, N., Dagan, N., Ben-Shlomo, Y., Kepten, E., Waxman, J., Ohana, R., ... & Balicer, R. D. (2021). Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *New England Journal of Medicine*. Doi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110475>

menn og ungdommer, og har i all hovedsak oppstått i løpet av den første uken etter vaksinasjon med andre dose. Legemiddelmyndigheter i USA og Europa har konkludert med at peri-/myokarditt er en sjelden bivirkning av Comirnaty og Spikevax.

Norske og nordiske registeranalyser

I Norge følger vi i beredskapsregisteret Beredt C-19 regelmessig med på forekomst av mulige bivirkninger ved å bruke prospektivt innsamlede data fra helseregistrene. Det gjør at man vil fange opp alle vaksinerte med en registrert diagnose eller mulig bivirkning, og ikke bare dem som aktivt meldes inn som del av bivirkningsovervåkingen. Slike analyser er derfor et viktig supplement til spontanrapportering. Et viktig eksempel er registeranalyser av peri- og myokarditter, men siden dette 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 i ulike aldersgruppe og om det er forskjell blant menn og kvinner.

5.4. Norske kohorter

FHI følger også med på forekomst av bivirkninger i ulike befolkningskohorter som har vært fulgt regelmessig over lang tid med blant annet spørreundersøkelser. Det gjør at vi har god informasjon om en del helseplager også før vaksinerings. Slike undersøkelser er viktig for å følge med på bivirkninger som den vaksinerte ikke nødvendigvis oppsøker lege for. Eksempler på dette er langvarig hodepine og «slitenhet». I Seniorkohorten, som består av 10.000 eldre 65-80 år, følger vi bivirkningsmønsteret rett etter vaksinerings og over tid.

6. Influensa

I Folkehelseinstituttets risikovurdering om luftveisinfectionsjoner for høsten og vinteren 21/22 påpekes det at helsetjenesten i Norge bør forberede seg på kraftigere utbrudd av luftveisinfectionsjoner som influensa, RS-virus og kikhoste⁸⁹. Gjennom influensasessongen 2020/21 var det tilnærmet fravær av påviste influensavirus i Norge. Til tross for lite påvist influensa forrige sesong, er det fortsatt

⁸⁹ Folkehelseinstituttet. (2021). *Risiko ved andre luftveisinfectionsjoner enn covid-19 høsten og vinteren 2021/2022*
<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/risiko-ved-andre-luftveisinfectionsjoner-enn-covid-19-hosten-og-vinteren-2021-2022-rapport-2021.pdf>

sirkulerende influensavirus av ulike typer flere steder i verden. I tillegg har trolig den voksne og aldrende befolkningen lavere immunitet mot influensa enn normalt. Det er derfor ventet at Norge vil kunne få et nytt influensautbrudd når smitteverntiltakene reduseres og reiseaktiviteten øker.

De eldste aldersgruppene og personer med underliggende medisinske risikofaktorer i alle aldre har økt risiko for alvorlig influensasykdom og død. Et stort influensautbrudd kan ramme hardt, og høy influensavaksinasjonsdekning i risikogruppene vurderes derfor som ekstra viktig før kommende sesong.

Det er i år kjøpt inn til sammen 1,84 millioner doser influensavaksine til risikogruppene og helsepersonell. Dette er en vesentlig økning fra 2020 hvor det ble kjøpt inn 1,2 millioner doser. I tillegg er det kjøpt inn 40 000 doser av forsterket vaksine til bruk blant sykehjemsbeboere over 65 år.

Hovedutsendingen av influensavaksine starter i uke 40. Forsterket influensavaksine til sykehjemsbeboere kommer noe senere, og vil trolig sendes ut fra uke 43/44. Som følge av distribusjon av et høyt antall doser influensavaksine i oktober vil det være begrenset kapasitet til å sende ut koronavaksiner fra FHI i denne perioden. I tillegg vil det i 4.kvartal være stor aktivitet ute i kommunene for å få gitt alle dosene til de anbefalte risikogruppene. Samtidig bruk av influensa- og koronavaksine anbefales ikke, og et eventuelt tilbud om boosterdose med koronavaksine må derfor koordineres med den planlagte gjennomføringen av årets influensavaksinasjon. Dersom det oppstår konflikt mellom vaksinasjon mot covid-19 og influensa blant fullvaksinerte, bør influensavaksinasjon prioriteres først.

7. Regulatoriske forhold

Food and Drug Administration (FDA) i USA godkjente 22.september bruk av standarddose Comirnaty som boosterdose minst 6 måneder etter grunnvaksinasjon⁹⁰Selv om grunnvaksinasjon med vaksinen har full markedsføringstillatelse i USA, ble boosterdose kun inkludert under en midlertidig markedsføringstillatelse. Følgende grupper ble inkludert i godkjenningen:

- Personer \geq 65 år
- Personer 18-64 år med høy risiko for alvorlig forløp av covid-19
- Personer 18-64 år som pga eksponering for koronaviruset gjennom arbeid eller livssituasjon gjør at de har høy risiko for å få komplikasjoner ved covid-19-sykdom, inkludert alvorlig forløp av covid-19

Comirnaty i standarddose er godkjent som boosterdose av regulatoriske myndigheter i Storbritannia under midlertidig markedsføringstillatelse, selv om bruk av vaksinen ved grunnvaksinasjon har full markedsføringstillatelse.⁹¹

Både BioNTech/Pfizer og Moderna har søkt om bruk av Comirnaty og Spikevax som boosterdoser under den midlertidige godkjenningen som foreligger i EMA. For Comirnaty søkes det om bruk av

⁹⁰ FDA News Release September 22, 2021. *FDA Authorizes Booster Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Certain Populations.*

⁹¹ GOV.UK. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (2021). *MHRA statement on booster doses of Pfizer and AstraZeneca COVID-19 vaccines. News Story September 9, 2021.*

samme dose som til grunnvaksinasjon (30 µg)⁹², mens det for Spikevax søkes om halv dose (50 µg)⁹³.

Spikevax er ikke godkjent som boosterdose av regulatoriske myndigheter i noen land foreløpig.

Både Comirnaty og Spikevax har midlertidig godkjenning for aktiv immunisering med to vaksinedoser til forebygging av covid-19 forårsaket av SARS-CoV-2-virus. Preparatomtalene oppgir at det ikke foreligger data for bruk av en annen koronavirusvaksine for å fullføre primærvaksinasjon.

8. Andre lands anbefalinger om boosterdose

Figur 16 gir en oversikt over hvilke land i EU/EØS som per 29.09.21 tilbyr vaksinasjon med boosterdose. Land som Spania, Italia og Nederland har foreløpig ikke igangsatt vaksinasjon med boosterdose, men planlegger å tilby det i nærmeste fremtid. Nederland, Belgia, Latvia og Sveits har foreløpig ikke besluttet om de skal tilby boosterdoser eller ikke, dette gjelder også Canada, Australia og New Zealand av land utenfor Europa.

Israel har siden juli 2021 anbefalt boosterdose til hele befolkningen 12 år og eldre minst 5 md etter fullvaksinasjon. Personer 60 år og eldre, helsepersonell og lærere er blant grupper som har vært prioritert først for boosterdose. Per 26.september er i overkant av 3,2 millioner israelere vaksinert med en boosterdose.⁹⁴

JCVI i Storbritannia besluttet 14.september å anbefale boosterdose med fortrinnsvis Comirnaty eller Moderna minst 6 måneder etter grunnvaksinasjon, uavhengig av hvilken vaksine som ble benyttet til

⁹² European Medicines Agency. (2021). *EMA evaluating data on booster dose of COVID-19 vaccine Comirnaty* <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-evaluating-data-booster-dose-covid-19-vaccine-comirnaty>

⁹³ European Medicines Agency. (2021). *EMA evaluating data on booster dose of COVID-19 vaccine Spikevax*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-evaluating-data-booster-dose-covid-19-vaccine-spikevax>

⁹⁴ Israel Ministry of Health. (2021). <https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general>

grunnvaksinasjon.⁹⁵ Anbefalingen gjelder sykehjemsbeboere, personer ≥ 50 år, personer 16-49 år med underliggende sykdommer og voksne omsorgspersoner, voksne husstandsmedlemmer til immunosupprimerte pasienter.

ACIP i USA besluttet 23.september å anbefale boosterdose med Comirnaty minst 6 måneder etter grunnvaksinasjon med to doser av samme vaksine til personer ≥ 65 år og sykehjemsbeboere. I tillegg anbefaler de boosterdose til personer 18-64 år med underliggende sykdommer etter en individuell vurdering av nytte-risiko⁹⁶.

Det er fremfor alt Comirnaty som har vært brukt som boosterdose, også til personer grunnvaksinert med vaksinerne fra AstraZeneca eller Janssen.

Finland⁹⁸ besluttet 24.09.21 å tilby boosterdose til de som ble vaksinert tidlig og som derfor har et kort doseintervall (3-4 uker). Denne gruppen inkluderer førstelinje helsepersonell som jobber med behandling og testing av koronaviruspasienter. I tillegg inkluderer gruppen eldre beboere på sykehjem og ansatte som tar seg av dem. THL har også kommunisert ut at de per nå ikke anbefaler å gi booster doser til unge menn under 30 år på grunn av risikoen for myokarditt.

Sundhedsstyrelsen i Danmark anbefaler boosterdose til alle sykehjemsbeboere og personer som bor på pleiehjem/bolig, samt midlertidig plasser (avlastningsplasser, rehabiliteringsplasser og akutt plasser) med fortrinnsvis Comirnaty *tidligst* én måned og *senest* ca. ni måneder etter dose 2.⁹⁹

Folkhälsomyndigheten i Sverige anbefalte 28.september å tilby boosterdose til alle personer over 80 år i tillegg til sykehjemsbeboere og personer som har hjemmetjeneste. Det anbefales bruk av mRNA-vaksine til boostervaksinasjon gitt med et intervall på 6 måneder etter grunnvaksinasjon¹⁰¹.

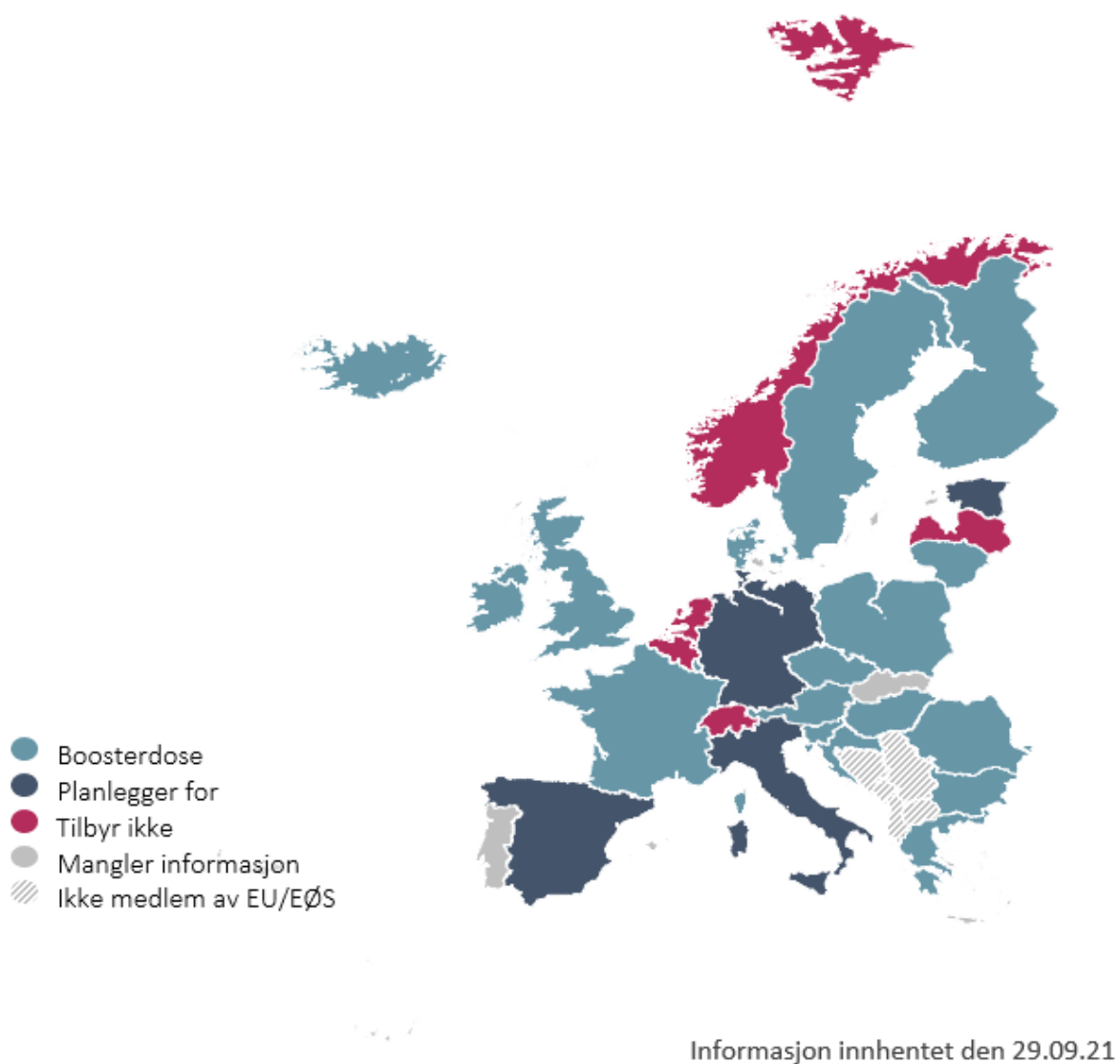
⁹⁵ GOV.UK. (2021). *JCVI statement regarding a COVID-19 booster vaccine programme for winter 2021 to 2022*. [JCVI statement September 14, 2021](#).

⁹⁶ CDC. (2021). *Who Is Eligible for a COVID-19 Vaccine Booster Shot? Booster Shot - What you need to know (Updated 24th September 2021)*.

⁹⁸ Finish Institute for Health and Welfare (THL). *Press release 24.09.2021. THL has instructed municipalities on giving third doses of coronavirus vaccine to persons vaccinated with short dose interval*.

⁹⁹ Sundhedsstyrelsen. (2021). *FAQ – Revaccination af udvalgte grupper. Personer som bor på plejehjem mv. (oppdatert 16.09.21)*.

¹⁰¹ Folkhälsomyndigheten. (2021). *Påfyllnadsdos vaccin mot covid-19 till alla som är 80 år och äldre*. [Folkhälsomyndigheten, 28.09.21](#)



Figur 16. Vaksinasjon med boosterdose i EU/EØS

Tilgang til vaksiner

Nedenfor er det en oversikt over antall doser tilgjengelig hos sykehusapotekene, FHI og i kommuner (oppdatert per medio september). Det er stor usikkerhet knyttet til antall doser i kommuner da disse brukes til vaksinerings samt at de har begrenset holdbarhet.

Comirnaty sendes ut fra sykehusapotek. Når Comirnaty tas ut av ultrafryser og pakkes vil den ha fire ukers holdbarhet i kjøleskap hos kommunene. Spikevax sendes fra FHI nedfrosset. Kommuner kan velge å lagre nedfrosset eller i kjøleskap. Spikevax har full holdbarhet (7 måneder fra produksjonsdato) lagret nedfrosset og fire ukers holdbarhet lagret i kjøleskap.

I oktober vil det meste av distribusjonskapasiteten være knyttet til distribusjon av influensavaksine. Det kan ikke forventes jevn levering av koronavaksiner i oktober og lengre leveringstid må påberegnes etter bestilling.

Tabell 2. Oversikt over antall doser tilgjengelig hos sykehusapotekene, FHI og i kommuner (oppdatert ultimo september)

Vaksine	Lagringssted	Antall doser	Holdbarhet
Comirnaty	Sykehusapotek	Ca. 640 000	31.12.21 -
Spikevax	FHI	520 000	10.12.21 - 05.03.2022
Totalt		1 160 000	

Utover Comirnaty dosene på lager vil Norge motta ca. 350 000 doser i løpet av oktober.

Det er stor usikkerhet knyttet til antall doser i kommunene. Det antas at en del doser har gått ut på holdbarhet i september. Doser som er sendt til kommuner har 4 ukers holdbarhet ved lagring i kjøleskap. Mange kommuner har valgt å lagre Spikevax i fryser. Doser i fryser vil være holdbarhet 7 måneder fra produksjonsdato. Det er estimert at det ligger ca. 130.000 doser i kommuner med fratrukk av doser som er brukt som dose to og til immunsupprimerte.

Boosterdose (Comirnaty) kan leveres tidligst uke 44. Kjølekubene som World Courier bruker til distribusjon brukes i oktober til distribusjon av influensavaksine. For distribusjon uke 44 vil bestillingsfrist for kommuner være senest onsdag 20. oktober.

9. Eksterne innspill

9.1. Innspill fra det kliniske miljøet

FHI har innhentet innspill fra det geriatriske fagmiljøet (Norsk forening for geriatri) vedrørende vaksinasjon av eldre og sykehjemsbeboere. Fagmiljøet mener det er rimelig å vente med boosterdose til eldre og sykehjemsbeboere. Det oppgis at fullvaksinerte sykehjemsbeboere ser ut til å ha et mildere sykdomsforløp nå enn tidligere i pandemien. Fagmiljøet påpeker at det foreligger sparsomt med data for effekt blant de aller skrøpeligste, og at den absolutt risikoreduksjon for alvorlig forløp/ død ved boostervaksinasjon i en setting som Norge med lave smittetall nok er diskutabel, men at det kan være annerledes i land med mye smitte slik som Israel.

Ved et eventuelt tilbud om boosterdose bør det gjøres en individuell vurdering med tanke på forventet livslengde og skrøpelighetsnivå, samt bivirkningsprofil ved tidligere vaksinasjon. Terskelen for å vaksinere bør generelt være høyere enn ved grunnvaksinasjon, men det er vanskelig å sette en eksakt grense for hvem som bør eller ikke bør få en eventuell boosterdose. Fagmiljøet henviser til at det i slike vurderinger bør innhentes beslutningsstøtte fra en norsk artikkel som omhandler eksempler på relevante opplysninger, i tillegg til estimering av Clinical Frailty Score¹⁰².

Basert på foreløpige data fra Israel¹⁰³ mener fagmiljøet at kan det anslås at 65 år er en fornuftig aldersgrense for eventuell boostervaksinasjon, men nettoeffekt i en lavprevalens setting er fremdeles usikker. Samtidig bør det tas hensyn til om det er etisk riktig å vaksinere med boosterdosser i vesten

¹⁰² Wyller, T. B., et al. (2021). Dødsfall i sykehjem etter covid-19-vaksine. *Tidsskriftet den Norske Legeforening*, utg. 10. <https://tidsskriftet.no/2021/05/originalartikkel/dodsfall-i-sykehjem-etter-covid-19-vaksine>

¹⁰³ Bar-On, Y. M., Goldberg, Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Kalkstein, N., Mizrahi, B., Alroy-Preis, S., Ash, N., Milo, R., Huppert, A. (2021) Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *The New England Journal of Medicine*. DOI: [10.1056/NEJMoa2114255](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255)

uten tilstrekkelig, klinisk dokumentasjon når en stor andel av befolkningen på andre kontinenter fortsatt ligger langt etter i vaksineringsen med 1. og 2. dose.

Når det gjelder covid-19 vaksineringsen i forhold til influensavaksineringsen, anser de kliniske miljøene at det er fornuftig med et tidsintervall på minimum én uke mellom boosterdose med koronavaksine og influensavaksine for å redusere risiko for bivirkninger.

9.2. Innspill fra Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram

FHI presenterte nåværende kunnskapsgrunnlag for Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram¹⁰⁴ 27. september 2021. Gruppen mente at det virket for tidlig å tilby boosterdose, også til eldre og sykehjemsbeboere, fordi sykdomsbyrden i Norge for tiden er lav. For beboere i sykehjem ble det påpekt at sykkelighet i stor grad skyldes skrøpeligheit hos mange beboere, og det er usikkerheit i forhold til om denne gruppen vil tolerere vanlige bivirkninger etter vaksinasjon. Et annet innspill var at det vil være en fordel å vente på nye og forbedrede variantvaksiner, for eksempel rettet mer mot deltavarianten, så langt smittesituasjonen tillater det.

Hvis en boosterdose vurderes, er det viktig med individuell vurdering av nytte-risiko for de eldste og skrøpeligste ved bruk av Clinical Frailty Score og tydelig veiledning i hvordan denne bør brukes i vurderingen. Mange av disse pasientene vil ikke være samtykkekompetente, og det må påregnes at slike vurderinger vil ta tid for å sikre at pårørende høres. I forhold til oppmerksomheten rundt dødsfall blant enkelte sykehjemsbeboere i starten av vaksinasjonsprogrammet, ytret gruppen bekymring for at det vil kunne være skepsis til bruk av boosterdose i denne gruppen dersom ikke indikasjonen var tydelig, og at det kan gå utover vaksinasjonsopptaket for booster dosen, men også for andre vaksiner, for eksempel influensavaksine.

Influensavaksinasjon burde prioriteres før boosterdose med koronavaksine dersom dette kommer i konflikt, da det er bekymring for høy sykdomsbyrde med influensa kommende sesong.

Gruppen heller mot å avvente boostervaksinasjon av eldre og sykehjemsbeboere inntil det foreligger en godkjenning og det er mer kunnskap om sikkerhet og effekt, så lenge smittesituasjonen tillater det. De ytret heller forslag om at det bør utredes nytte-risiko ved vaksinasjon av ansatte i helsetjenesten.

10. Globalt perspektiv

I et globalt perspektiv vil den beste anvendelsen av vaksiner være å bruke dem i land der pandemisituasjonen er mer alvorlig før man tilbyr ytterligere doser i Norge. En videre global pandemi med knapphet på vaksiner vil gi økt risiko for at nye varianter kan oppstå, som igjen kan bli globalt dominerende og også ramme Norge. Strategiske føringer fra Verdens helseorganisasjon med hensyn på vaksinefordeling tilsier at grunnvaksineringsen med 2 doser vaksine i alle land bør prioriteres foran revaksinasjon, med mindre fallende immunitet eller mangel på beskyttelse som følge av at nye varianter gjør seg gjeldende. Både etiske perspektiver og anbefalte strategiske tiltak på globalt nivå for å stoppe pandemien tilsier at revaksinasjon i Norge også må vurderes i en slik sammenheng. Tilstrekkelig grunnvaksineringsen mot covid-19 i andre land, og særlig de områder vi har mest kontakt med, vil også bidra til beskyttelse i Norge.

Doser som allerede er mottatt til Norge vil i mindre grad kunne sendes til andre land og bidra til økt vaksinedekning der. Som det fremkommer tidligere i denne besvarelsen har vi et betydelig lager av

¹⁰⁴ FHI, (2018). Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram. <https://www.fhi.no/sv/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/faglig-referansegruppe-for-nasjonale-vaksinasjonsprogram/>

vaksiner i Norge som vil kunne brukes til en eventuell booster-vaksinasjon av utvalgte grupper. Hvis vi fortsetter å motta doser vil dette gå utover tilgangen til andre. Det bør derfor være et mål å ikke motta flere doser enn vi trenger til enhver tid. Dette må skje samtidig som vi jobber internasjonalt for tilgang, etterspørsel og økt produksjon.

Vedlegg 1 - Virusvarianter

Bakgrunn om virusvarianter

I desember 2020 varslet myndighetene i UK og Sør-Afrika om varianter av SARS-CoV-2 som spredte seg lettere og som forårsaket oppblussing av pandemien. I løpet av vinteren ble varianten Alfa dominerende i Norge, den var mer smittsom og ga noe høyere risiko for alvorlig forløp enn villtypen (Wuhan-varianten) av viruset. I løpet av sommeren 2021 tok Delta nærmest fullstendig over i Norge, og denne har vist seg å være enda mere smittsom enn Alfa. Delta har nå tydelig global dominans. Det har også vært påvist mindre utbrudd med Beta og noen tilfeller av Gamma i Norge, men smittespredning med disse har raskt vært stanset.

Det første utbruddet av covid-19 ble oppdaget i Wuhan i Kina i desember 2019. Spranget fra dyr til mennesker skjedde trolig bare få uker eller måneder før dette. SARS-CoV-2 har dermed sannsynligvis sirkulert blant mennesker i mindre enn to år. Dette betyr at viruset kan ha mulighet for å tilpasse seg ytterligere for smitte blant mennesker og fortsatt kan ha potensiale for å gjennomgå viktige endringer som kan danne grunnlag for spredning av nye varianter.

Koronavirusets arvestoff er sirkulært RNA. Dette er en genetisk kode som er oppskriften for aminosyrer som er byggesteinene i virusets proteiner. Ved infeksjon kopieres koden over i mange nye viruspartikler. Da kan det skje feil – mutasjoner – ved at enkelte elementer av RNA enten byttes ut (punktmutasjon), faller bort (delesjon) eller settes inn (inersjon). Noen av disse endringene er «stille» ved at de ikke fører til aminosyreendringer. Andre kan gi endringer i aminosyrene og dermed i proteinene. Dette kan endre virusets egenskaper. Proteiner som immunsystemet reagerer på, kalles gjerne antigener. De fleste endringer i virusets RNA fører til endringer som gjør viruset mindre tilpasningsdyktig, og slike virus dør ut. Noen endringer har ingen virkning på tilpasningsdyktigheten mens andre endringer kan forbedre den. Slike varianter vil kunne vinne kampen om overlevelsen og potensielt ta over. Det er spikeproteinet på virusoverflaten som sikrer binding til de humane cellene (via ACE-2 reseptoren) og det er derfor særlig endringer i dette proteinet som tillegges betydning.

Etter hvert som mange mennesker blir immune mot et virus etter gjennomgått infeksjon eller vaksinasjon, vil virusvarianter som omgår denne immuniteten ha en fordel. Det oppstår altså et seleksjonspress. Dermed øker sannsynligheten for at varianter som i mindre grad påvirkes av etablert immunitet får større spillerom og får dominere. Dette kalles antigendrifting og er et velkjent fenomen for eksempel hos influensavirus. Antigendrifting skjer typisk i gener som koder for overflateproteiner på viruset (slik som spike-proteinet på SARS-CoV-2) som viruset bruker til å feste seg til vertscellene, og som immunsystemet bruker til å produsere antistoffer og immunceller. Endringer i områder der immunforsvaret gjenkjenner viruset, vil kunne føre til immunevasjon.

Bakgrunn om vaksineindusert immunitet

Vaksinene som benyttes i det norske vaksinasjonsprogrammet, Comirnaty fra Pfizer og Spikevax fra Moderna, benytter begge spikeproteinet fra Wuhan-varianten av SARS-CoV-2 som vaksine-antigen. Vaksinene induserer en polyklonal antistoffrespons (humoral immunitet), dvs. at det dannes mange ulike antistoffer som gjenkjenner ulike deler av spikeproteinet. Små endringer i virusets spikeprotein vil ikke nødvendigvis påvirke vaksinens effekt negativt, men dersom det oppstår flere endringer i viktige områder vil effekten kunne reduseres. Flere mutasjoner i spikeproteinet, og spesielt i det området som er viktigst for at viruset skal kunne binde til celler i kroppen (*det reseptor-bindende domenet*), er særlig bekymringsfullt da dette potensielt vil kunne medføre en redusert effekt av spikeprotein-baserte vaksiner. Slike endringer er vist i flere virusvarianter, inkludert beta, gamma og delta. Også andre endringer, som visse delesjoner i N-terminalen på spikeproteinet, ser ut til å ha innvirkning på antistoffgjenkjennelse.

Vaksinasjon inducerer også cellulær immunitet via T-celler som kan gjenkjenne andre deler av spikeproteinet enn det antistoffene gjør. Vanligvis er dette deler som ikke er eksponert på overflaten av proteinet, og som dermed er mindre utsatt for mutasjoner. Dette gjør den celle-medierte responsen mindre sårbar for mutasjoner. *In vitro*-studier viser også at T-cellene fra vaksinerte reagerer omtrent like godt mot alle kjente bekymringsvarianter sammenlignet med den opprinnelige Wuhan-varianten. Dette vil si at selv om antistoffene induisert etter vaksinasjon ikke er like gode til å nøytralisere nye virusvarianter pga. vesentlige endringer i spikeproteinet, vil vaksinen likevel kunne beskytte mot alvorlig sykdomsforløp fordi T-cellene som er dannet etter vaksinasjon vil kunne kjenne igjen de nye virusvariantene.

Vaksineindusert immunitet mot variants-of-concern

Det foreligger etter hvert et stort antall *in vitro* studier som rapporterer på den nøytraliserende kapasiteten til vaksinesera og konvalesentsera mot de ulike virusvariantene (sett i forhold til Wuhan-varianten). Selv om det er en del forskjeller mellom de analytiske oppsettene som benyttes, og selv om vaksinesera fra vaksinasjon med ulike vaksiner viser noe variasjon, så kan hovedtrekkene oppsummeres slik: Etter fullvaksinasjon (to doser) med enten Comirnaty eller Spikevax er nøytralisasjon av alfa lett redusert, nøytralisasjon av delta og gamma er middels redusert og nøytralisasjon av beta er betydelig redusert. For en litteraturgjennomgang henvises til artikkel av Noori et al¹⁰⁵. Alle disse variantene har kjente endringer i det reseptor-bindende domenet, et viktig mål for nøytraliserende antistoff, som forklarer disse observasjonene. Til tross for redusert nøytraliserende kapasitet mot virusvariantene er estimert vaksineeffekt fra kliniske observasjonelle studier god, til og med mot beta¹⁰⁶. Dette forklares med at mRNA-vaksinene inducerer så kraftige immunologiske responser i utgangspunktet at beskyttelse opprettholdes selv mot en variant som beta, som har betydelige endringer i forhold til Wuhan-viruset. Spesielt er beskyttelsen mot alvorlig sykdom godt bevart, noe som ofte forklares med at den cellulære immuniteten er mindre følsom for endringer i virusets overflateproteiner.

¹⁰⁵ Noori, M., et al. (2021). Potency of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccine-induced neutralizing antibodies against severe acute respiratory syndrome-CoV-2 variants of concern: A systematic review of in vitro studies. *Reviews in Medical Virology*. Doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2277>

¹⁰⁶ Abu-Raddad, L. J., Chemaitelly, H., Butt, A. A. (2021). National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *New England Journal of Medicine*. 8;385(2):187-189. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmc2104974>