

# Vurdering rundt videre vaksinasjon mot covid-19 til personer 65 år og eldre og personer med alvorlig svekket immunforsvar

1.4.2022

## Innholdsfortegnelse

1	Bakgrunn for vurderingen .....	2
2	FHIs vurdering og anbefaling .....	2
3	FHIs vurdering av kunnskapsgrunnlaget .....	5
	Kunnskapsgrunnlag .....	10
4	Status for pandemien .....	10
5	Immunrespons etter vaksinasjon .....	28
6	Effekt etter vaksinasjon .....	36
7	Sikkerhet etter vaksinasjon .....	45
8	Tilgjengelige vaksiner .....	49
9	Logistikk .....	50
10	Andre lands anbefalinger om ytterligere oppfriskningsdoser .....	51
11	Holdning til ytterligere doser .....	53
12	Eksterne innspill .....	55
13	Globalt perspektiv .....	57

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

## 1 Bakgrunn for vurderingen

Oppslutningen av koronavaksinasjonsprogrammet i Norge er generelt høy, spesielt i de eldste aldersgruppene. Høy vaksinasjonsdekning bidrar til god beskyttelse mot alvorlig koronasykdom. Immuniteten etter vaksinasjon vil avta over tid, og det er sannsynlig at den vil avta på et tidligere tidspunkt blant eldre enn hos yngre. I tillegg peker høy alder seg ut som den dominerende risikofaktoren for alvorlig sykdom og død på grunn av covid-19. Det er derfor sannsynlig at personer over 65 år på et tidspunkt vil ha behov for ytterligere oppfriskningsdoser for å opprettholde god beskyttelse mot alvorlig covid-19.

Pasienter med alvorlig svekket immunforsvar grunnet sykdom eller bruk av immundempende medikamenter<sup>1</sup> har generelt dårligere respons på vaksiner sammenliknet med friske personer. I tillegg har disse pasientgruppene høyere risiko for å bli alvorlig syke dersom de blir smittet med koronaviruset. Personer med alvorlig svekket immunforsvar er en heterogen gruppe. Mange vil ha oppnådd god beskyttelse gjennom tilbudt vaksinasjon, mens noen grupper som organtransplanterte og enkelte personer med medfødt immunsvikt, vil selv etter fire doser ikke ha oppnådd god immunrespons og dermed ha høyere risiko for å bli alvorlig syke. For de som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av dagens anbefalte doser vil det derfor kunne være aktuelt å tilby ytterligere doser.

Som beskrevet i oppdrag 65 om Vaksinestrategi anser Folkehelseinstituttet (FHI) det som sannsynlig at både eldre over 65 år og personer med alvorlig svekket immunforsvar vil ha behov for ytterligere oppfriskningsdoser i løpet av høsten 2022 før neste vintersesong, men at det ikke kunne utelukkes at behovet kunne oppstå i løpet av våren/sommeren 2022. Formålet med vurderingen som gjøres nå er å avklare om det basert på dagens smittesituasjon og sykdomsbyrde er behov for ytterligere doser før sommeren 2022.

FHI har i vurderingen lagt til grunn at det fortsatt vil være omikronvarianten som dominerer i de nærmeste månedene, og at vaksinasjon før sommeren vil måtte gjøres med de vaksiner som allerede er tilgjengelige i koronavaksinasjonsprogrammet.

## 2 FHIs vurdering og anbefaling

### FHIs vurdering og anbefaling

FHI anser det som sannsynlig at personer i aldersgruppen 65 år og eldre vil ha behov for ytterligere oppfriskningsdose senest i løpet av høsten 2022. Det er FHIs vurdering at den beste effekten av en ny oppfriskningsdose oppnås ved at den tas tett opp til den forventede smitteøkningen til høsten. Ettersom smitten nå er på vei ned i Norge, og den vaksinebeskyttelsen vi har mot alvorlig sykdom fortsatt er god, er vurderingen at det vil være liten ekstra nytte av en 2. oppfriskningsdose den nærmeste tiden. Situasjonen må imidlertid følges nøye, og FHI vil gjøre jevnlige vurderinger i tiden fremover for tidlig å kunne avdekke en eventuell endring i smittesituasjon eller sykdomsbyrde. Det bør planlegges for at et slikt behov oppstår til høsten, både nasjonalt og i den enkelte kommune.

Personer med alvorlig svekket immunforsvar har høyere risiko for alvorlig sykdom og responderer dårligere på vaksinasjon enn immunfriske. FHI mener det ikke er kunnskap som tilsier at det er behov

<sup>1</sup> FHI. (2022). Koronavaksine – informasjon til helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/#tredje-vaksinedose-til-personer-med-alvorlig-svekket-immunforsvar>

for en generell anbefaling om ytterligere doser til gruppen som helhet per nå. Enkelte undergrupper kan likevel ha nytte av ytterligere doser. Gruppen er svært heterogen og behovet for videre vaksinasjon vil være avhengig av mange individuelle faktorer. FHI anbefaler derfor at det åpnes for at behandlende lege kan gjøre individuelle vurderinger av behov for videre vaksinasjon av personer med alvorlig svekket immunforsvar.

Oppslutningen om koronavaksinasjon i Norge er svært høy. Svært effektive vaksiner har bidratt til en betydelig reduksjon av sykdomsbyrden i befolkningen. Over 95 % av personer over 65 år er grunnvaksinert. Om lag 90 % har også fått en oppfriskningsdose, og de fleste fikk denne dosen for 3-6 måneder siden. Analyser fra flere land, inkludert Norge, tyder på at vaksinebeskyttelsen mot alvorlig sykdom med omikronvarianten etter oppfriskningsdose er høy og holder seg stabil i minst 3 måneder, også blant personer over 65 år. Det er foreløpig ikke tegn til at beskyttelsen mot alvorlig sykdom reduseres ytterligere når det har gått lenger tid, men dette må overvåkes nøye. Beskyttelsen etter oppfriskningsdose mot infeksjon med omikronvarianten er lavere enn mot tidligere varianter, og ser ut til å være relativt kortvarig. Det vil også kunne være tilfellet ved en ny oppfriskningsdose. Dette innebærer at selv personer vaksinert med tre doser vil bli smittet, men få vil bli alvorlig syke. Ved høyt smittepress vil vi se en økning i antall sykehusinnleggelser og dødsfall spesielt blant eldre og risikogrupperne, selv om vaksinene gir høy grad av beskyttelsen mot alvorlig sykdom.

Etter at omikronvarianten ble dominerende ved årsskiftet, og samfunnet gradvis ble gjenåpnet, har vi vært igjennom en periode med svært høy smittespredning de siste månedene. På tross av svært høye smittetall, har andelen smittede med alvorlig utfall vært lavere enn tidligere i epidemien grunnet god beskyttelse mot alvorlig koronasykdom gjennom vaksinasjon og en mindre virulent virusvariant. Alvorlig koronasykdom har særlig rammet uvaksinerte personer og vaksinerte personer med høy alder eller underliggende sykdommer. Liggetid på sykehus har likevel vært kortere under omikronperioden enn da deltavarianten dominerte. Sannsynligheten for intensivinnleggelse blant sykehusinnlagte har også gått ned.

Siden midten av februar har smitten i aldersgruppene under 60 år vært synkende. I aldersgruppene over 60 år har forekomsten av smitte fortsatt å øke i februar samtidig med en økning i antall sykehusinnleggelser og dødsfall. De siste tre ukene ser det ut til at trenden har snudd og at smittespredningen synker også blant eldre, parallelt med at antall sykehusinnleggelser er på vei ned. I henhold til beregninger fra FHI er det estimert at 20-30 % av personer over 60 år har vært smittet fra nyttår og frem til nå. Gjennomgått infeksjon vil bidra til oppfriskning av beskyttelsen de har fra tidligere.

Det er svært begrenset erfaring med beskyttelse etter 2. oppfriskningsdose (dose 4). Israel har tilbudt 2. oppfriskningsdose til personer over 60 år siden januar 2022. Foreløpige analyser tilsier redusert risiko for infeksjon og alvorlig sykdom, men hvor stor denne effekten er når beskyttelsen etter den 1. oppfriskningsdosen ser ut til å være god, er usikkert. I de andre landene i Europa som anbefaler en 2. oppfriskningsdose er smittesituasjonen annerledes enn i Norge ved at de observerer en økning i smitte og alvorlig sykdom blant eldre.

Over 80 % av aldersgruppen 60 år og eldre sier de takker ja dersom de tilbys en 2. oppfriskningsdose. Oppslutningen om koronavaksinasjonsprogrammet har vært høy under hele pandemien, men det er noe lavere oppslutning om oppfriskningsdose enn det har vært for de to første dosene. Dette kan ha mange årsaker, men det er en bekymring for en «vaksinerttheten» i befolkningen kan øke når interessen og opplevelsen av behov for videre vaksinasjon er lav grunnet lite smitte og få smittereduserende tiltak i samfunnet. Det kan medføre risiko for lavere motivasjon også når behovet for videre vaksinasjon melder seg.

Det er høy sannsynlighet for at personer over 65 år vil ha behov for oppfriskningsdose på sikt, men fordi smitten er på vei ned, og vaksinebeskyttelsen mot alvorlig sykdom fortsatt er god vurderes det at det vil være liten ekstra nytte av en 2. oppfriskningsdose per nå. Situasjonen må imidlertid følges nøye, og FHI vil gjøre jevnlig vurderinger i tiden fremover for å tidlig kunne avdekke en eventuell endring av situasjonen. Det bør planlegges for at et slikt behov oppstår til høsten, og at det sikres beredskap for dette i kommunene.

Personer med alvorlig svekket immunforsvar grunnet sykdom eller bruk av immundempende medikamenter har økt risiko for å bli alvorlig syke av koronaviruset og har generelt sett dårligere effekt av vaksinasjon enn immunfriske personer. Graden av immunrespons varierer betydelig mellom de ulike undergruppene og avhenger av blant annet alder, grunnsykdom og type immundempende behandling.

Gruppen anbefales per i dag grunnvaksinasjon med tre doser i tillegg til en oppfriskningsdose. Mange av de med alvorlig svekket immunforsvar vil være godt beskyttet hvis de har fulgt denne anbefalingen. Det er god oppslutning om de tre første dosene, men bare om lag 1 av 3 personer med alvorlig svekket immunforsvar er vaksinert med oppfriskningsdosen. For å øke oppslutningen om oppfriskningsdosen og dermed sikre best mulig beskyttelse er det viktig at behandlende lege er klar over gjeldende anbefaling og at denne pasientgruppen selv gjøres godt kjent med at de er anbefalt 4 doser totalt.

Personer med alvorlig svekket immunforsvar er en heterogen gruppe. Immunsupprimerte personer kan ha ulike immundefekter og responsnivået for hver enkelt dose varierer mye mellom personer. Enkelte undergrupper vil kunne være dårligere beskyttet enn andre, selv etter vaksinasjon med de dosene som per i dag er anbefalt.

Det er ikke etablert hvilket nivå av immunrespons etter vaksinasjon som er nødvendig for å sikre god beskyttelse mot alvorlig sykdom. Siden immunresponsanalysene ikke er knyttet opp mot kliniske effektmål i disse pasientgruppene, er det vanskelig å vurdere behov for ytterligere doser basert på immunresponsanalyser alene.

Personer med alvorlig svekket immunforsvar som har respondert godt på vaksinasjon i henhold til dagens anbefaling vurderes å ikke ha behov for ytterligere vaksinasjon per nå. I likhet med personer over 65 år, vil de sannsynligvis ha behov for oppfriskningsdoser på sikt og ved stigende smittepress i samfunnet. Det bør planlegges for at denne gruppen har behov for oppfriskningsdose til høsten.

Andelen av personer med alvorlig svekket immunforsvar som får en påvisbar antistoffrespons ser ut til å øke med økende antall doser, og det er sannsynlig at en ytterligere oppfriskningsdose vil kunne være gunstig for enkelte pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på vaksinasjon i henhold til dagens anbefalinger. Det foreligger imidlertid svært lite kunnskap om vaksinasjon av denne gruppen utover de 4 dosene som allerede er anbefalt.

Gitt dagens kunnskap er det FHIs vurdering at det ikke bør gis en generell anbefaling om en ytterligere oppfriskningsdose for denne gruppen nå. Imidlertid kan behovet for videre vaksinasjon for de med alvorlig svekket immunforsvar være avhengig av mange individuelle faktorer. FHI anbefaler derfor at det bør åpnes for at behandlende lege med god innsikt i pasientens livssituasjon og helsetilstand, kan gjøre individuelle vurderinger av behov for videre vaksinasjon av personer med alvorlig svekket

immunforsvar (definert i gruppe 1 og 2 beskrevet i listen utarbeidet av FHI i samarbeid med de kliniske fagmiljøene i Norge).<sup>2</sup>

Basert på informasjon fra reseptregisteret er det cirka 75 000 personer som mottar legemidler som svekker immunforsvaret. Organtransplanterte er blant de pasientene med mest alvorlig svekket immunforsvar, og det er særlig i denne gruppen det kan være personer som kan vurderes å trenge ytterligere doser. Denne gruppen er på cirka 7000 personer. Det er omtrent 28 000 personer som til nå er vaksinert med 4 doser. Det er vanskelig å gi et godt estimat på hvor stor andel av disse som behandlende lege finner grunn for å vurdere for ytterligere doser, men det dreier seg trolig om fra noen hundre til noen få tusen. For gruppen med alvorlig svekket immunforsvar er det viktig å fortsette å jobbe for økt oppslutning om den anbefalte 4.dosen.

### 3 FHIs vurdering av kunnskapsgrunnlaget

**Spørsmål:** Skal personer i aldersgruppen 65 år og eldre og personer med alvorlig svekket immunforsvar tilbys ytterligere vaksinasjon mot covid-19 før sommeren 2022?

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

**Tiltak:** Tilbud om ytterligere vaksinasjon mot covid-19 til personer 65 år og eldre og personer med alvorlig svekket immunforsvar før sommeren 2022.

#### 3.1 Vurdering

##### *Ønskede effekter*

##### Hvor vesentlig er de ønskede effektene av en ny dose?

- Dokumentasjon: Kapittel 6 Effekt etter vaksinasjon, Kapittel 5 Immunrespons etter vaksinasjon.
- Vurdering:
  - Det er ikke tegn til at vaksinebeskyttelsen er forskjellig mot undergrupper av omikronvarianten (BA.1 og BA.2) etter 1. oppfriskningsdose, og det er sannsynlig at det samme vil gjelde etter 2. oppfriskningsdose.

##### Eldre:

- Det er få studier av immunresponser og varighet av disse etter 2. oppfriskningsdose. Det som foreligger av data, tilsier at 2. oppfriskningsdose mRNA-vaksine vil øke antistoffnivåer til omtrent samme nivå som etter 1. oppfriskningsdose. En svak økning av cellulær respons er observert i én studie.
- Klinisk effekt av vaksinasjon med 2. oppfriskningsdose foreligger kun fra Israel. En 2. oppfriskningsdose til eldre over 60 år gir noe økt beskyttelse mot infeksjon og alvorlig sykdom med omikron. Oppfølgingstiden er foreløpig kort, og den absolutte risikoreduksjonen er usikker.

---

<sup>2</sup> FHI. (2022). Koronavaksine – informasjon til helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/#tredje-vaksinedose-til-personer-med-alvorlig-svekket-immunforsvar>

### Personer med alvorlig svekket immunforsvar

- Økende antall doser til personer med alvorlig svekket immunforsvar øker andelen som får en påvisbar immunrespons og øker også nivåene av immunresponsen. Det foreligger begrenset kunnskap om immunresponsen utover 4 doser, men én studie viser at organtransplanterte kan få en økning i antistoffnivå etter en 5. dose.
- Immunsupprimerte pasienter er en svært heterogen gruppe der graden av immunsuppresjon og dermed immunrespons etter vaksinasjon vil være varierende.
- Noen undergrupper har respondert godt etter de dosene som per i dag er anbefalt. Disse gruppene vil sannsynligvis få noe økt beskyttelse etter en ny oppfriskningsdose. Andre grupper, som for eksempel de organtransplanterte, har en lavere grad av respons etter de dosene som allerede er anbefalt. Noen av disse kan ha nytte av ytterligere doser for å oppnå en bedre immunrespons.
- Det er svært begrenset kunnskap om klinisk effekt av vaksinasjon blant personer med alvorlig svekket immunforsvar, og det foreligger foreløpig ikke kunnskap om klinisk beskyttelse etter mer enn 3 doser.
- Det foreligger ikke data om klinisk beskyttelse i ulike undergrupper av immunsupprimerte etter 1. oppfriskningsdose. Det antas at dette vil variere betydelig.
- Oppsummering: Mangel på definerte korrelater til beskyttelse både for antistoffer og cellulær immunitet gjør det vanskelig å vurdere behovet for ytterligere doser basert på immunstatus alene.

Eldre vil trolig få økt beskyttelse mot infeksjon og noe økt beskyttelse mot alvorlig sykdom av en andre oppfriskningsdose. Beskyttelsen mot infeksjon vil trolig være kortvarig.

Personer med alvorlig svekket immunforsvar har generelt sett dårligere respons på vaksiner. I tillegg er det store individuelle forskjeller innen hver enkelt pasientgruppe og responsnivået for hver enkelt dose varierer mye mellom undergrupper. Andelen av immunsupprimerte som får en påvisbar antistoffrespons øker med økende antall doser og det er sannsynlig at enkelte grupper vil ha nytte av ytterligere doser utover dagens anbefalinger. Det foreligger per i dag ikke kunnskap om klinisk effekt utover dagens anbefalte doser.

### *Uønskede effekter*

#### Hvor vesentlig er de uønskede effektene av en oppfriskningsdose?

- Dokumentasjon: Kapittel 7 Sikkerhet etter vaksinasjon.
- Vurdering:
  - Det foreligger foreløpig begrenset kunnskap om sikkerhet ved 2. oppfriskningsdose.
  - Det er foreløpig ikke tegn til mer av de vanlige bivirkningene eller andre bivirkninger etter 4. dose enn det som er kjent etter grunnvaksinasjon med to doser og 1. oppfriskningsdose. Oppfølgingstiden er imidlertid kort.
  - Det er lite data på ytterligere doser til immunsupprimerte utover dagens anbefalinger. Immunsupprimerte får generelt mindre bivirkninger enn immunfriske.
  - Europeiske legemiddelmyndigheter vurderer at sikkerhetsprofilen for heterologe og homologe kombinasjoner med oppfriskningsdoser er relativt like basert på tilgjengelig data
- Oppsummering: Det er sannsynlig at ytterligere vaksinasjon av eldre og personer med alvorlig svekket immunforsvar vil gi de samme typer bivirkninger som er beskrevet etter grunnvaksinasjon og 1. oppfriskningsdose. Det er liten grunn til å tro at ytterligere vaksinasjon vil gi andre enn hittil kjente bivirkninger, men oppfølgingstiden er kort og kunnskapen er begrenset.

### *Vekting av ønskede og uønskede effekter*

- Vurdering:
  - For eldre personer er det sannsynlig at de ønskede effektene veier opp for de uønskede effektene.
  - For personer med alvorlig svekket immunforsvar er det sannsynlig at de ønskede effektene veier opp for de uønskede effektene.

### *Akseptabilitet*

#### Globalt perspektiv

- Dokumentasjon: Kapittel 13 Globalt perspektiv.
- Vurdering:
  - En videre global pandemi med knapphet på vaksiner vil gi økt risiko for at nye varianter kan oppstå, som igjen kan bli globalt dominerende og også ramme Norge.
  - Strategiske føringer fra Verdens helseorganisasjon med hensyn på vaksinefordeling tilsier at grunnvaksinasjon i alle land bør prioriteres foran revaksinasjon, med mindre fallende immunitet eller mangel på beskyttelse gjør seg gjeldende.
  - Norge må fortsette å jobbe internasjonalt for tilgang, etterspørsel og økt produksjon av koronavaksiner, samt å fortsette å donere de dosene vi selv kan avstå.
- Oppsummering: Tiltaket har etiske problematiske sider i en global kontekst.

#### Er tiltaket akseptabelt for interessegruppene?

- Dokumentasjon: Kapittel 11 Holdning til ytterligere doser.
- Vurdering:
  - På spørsmål om man vil takke ja til tilbud om en ny oppfriskningsdose dersom myndighetene anbefaler det, svarte 65 % at de ville takket ja.
  - I aldersgruppen 60 år og eldre svarte 83 % at de vil takke ja til en ny oppfriskningsdose dersom de tilbys det.
  - Både pasientforening og deler av det kliniske fagmiljøet som behandler personer med alvorlig svekket immunforsvar har uttrykt at det er ønske om og behov for ytterligere doser til enkelte pasientgrupper.
- Oppsummering: Undersøkelsen gjort blant eldre, og innspill fra pasientorganisasjon og deler av det kliniske fagmiljøet rundt personer med alvorlig svekket immunforsvar, viser at det er en positiv holdning til ytterligere doser dersom myndighetene anbefaler det.

#### Er det mulig å gjennomføre tiltaket?

- Dokumentasjon: Kapittel 8 Tilgjengelige vaksiner, kapittel 9 Logistikk.
- Vurdering:
  - Både Comirnaty (BioNTech/Pfizer) og Spikevax (Moderna), som er de vaksinene som er mest aktuelle for bruk i Norge, er godkjent av EMA til bruk som oppfriskningsdose. Vaksinasjon med en 2. oppfriskningsdose omtales ikke i EU-godkjent preparatomtale. 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.
  - Norge har som del av beredskapsplanen god tilgang til vaksinedoser. Lager, pakking og distribusjon av nye oppfriskningsdoser vil kunne følge samme flyt av vaksiner som tidligere i koronavaksinasjonsprogrammet.



- Kommunene skal ha beredskap for å kunne sette opptil 400 000 doser/uke til og med april 2022. [REDACTED]
- Oppsummering: God tilgang på vaksiner og en opprettholdelse av kapasitet i kommunene til å gjennomføre vaksinasjon tilsier at tiltaket er gjennomførbart.

#### *Hvor alvorlig er problemet?*

- Dokumentasjon: Kapittel 4 Status for pandemien i Norge, kapittel 6 Effekt etter vaksinasjon
  - Vurdering:
    - Det er generelt høy vaksinasjonsdekning blant eldre både for grunnvaksinasjon og oppfriskningsdose, også blant beboere på sykehjem.
    - Det er god oppslutning om grunnvaksinasjon blant personer med alvorlig svekket immunforsvar, men fortsatt er det mange av de som er anbefalt tre doser i grunnvaksinasjon som ikke har tatt den anbefalte 4. dosen.
    - Hovedvekten av personer over 65 år fikk sin oppfriskningsdose for 3 - 5 måneder siden. Mange beboere på sykehjem fikk sin oppfriskningsdose for 5-5,5 måneder siden.
    - Covid-19-epidemien viser en synkende trend i Norge. Forekomst av smitte faller i alle aldersgrupper.
    - Det er estimert at 20-30 % av personer over 60 år har vært smittet under omikronperioden fra januar til mars 2022, og at ytterligere 5-10 % vil smittes frem til juli 2022. Gjennomgått infeksjon vil bidra til oppfriskning av beskyttelsen de tidligere har opparbeidet seg gjennom vaksinasjon (såkalt hybridimmunitet).
    - Etter en periode med økende antall sykehusinnleggelser med covid-19 som hovedårsak ble det i uke 10, 11 og 12 rapportert om en nedgang av nye innlagte pasienter.
    - Det registreres flest sykehusinnleggelser blant de eldste aldersgruppene, særlig de over 75 år. Siste fire uker er 65 % av de som legges inn på sykehus vaksinert med tre doser, og 80 % av disse har høy eller moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19.
    - Omikronvarianten ser ut til å gi mindre alvorlig sykdom enn deltavarianten. Blant sykehusinnlagte pasienter er median liggetid 2,6-3,2 døgn, som er betydelig kortere enn under deltaperioden.
    - Det ble rapportert en nedgang i antall nye pasienter innlagt på intensivavdeling i uke 12. Siste fire uker er 69 % av de som legges inn på intensivavdeling vaksinert med tre doser, og 90 % av disse har høy eller moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19.
    - Antall covid-19 assosierte dødsfall har økt de siste ukene, men viser i uke 12 en nedgang. I uke 12 var medianalder 86 år, og 57 % døde på annen helseinstitusjon enn sykehus, primært sykehjem. Nivået av totaldødelighet i Norge har vært normalt de siste 12 ukene med unntak av uke 8 og 9, hvor det foreløpig er beregnet forhøyet dødelighet. Dette gjelder også for personer som er 65 år eller eldre.
    - Vaksinebeskyttelsen er lavere mot omikron enn mot deltavarianten, særlig hva gjelder beskyttelse mot infeksjon.
    - Beskyttelse mot omikroninfeksjon er kortvarig og faller allerede uker til måneder etter 1. oppfriskningsdose.
    - Beskyttelsen mot alvorlig sykdom er god etter 1. oppfriskningsdose, og det er kun små forskjeller blant yngre og eldre voksne kort tid etter vaksinasjon.
    - [REDACTED]
- [REDACTED] Data fra Storbritannia og Finland tyder på at beskyttelsen mot alvorlig sykdom er stabilt høy i minst tre md.



- Personer med alvorlig svekket immunforsvar responderer dårligere på vaksinasjon enn immunfriske. Beskyttelse mot infeksjon med omikron er lavere for personer med alvorlig immunsuppresjon sammenliknet med immunfriske. Tilsvarende er sett for alvorlig sykdom med deltavarianten. Det er foreløpig sparsomt med data om dette for omikronvarianten, men én studie viser at det ikke er forskjell mellom immunsupprimerte og immunfriske.
- I enkelte grupper av personer med alvorlig svekket immunforsvar er det en høy andel som fortsatt ikke har påvisbare antistoffer etter 4. dose mRNA-vaksine. Dette gjelder for eksempel nyretransplanterte.
- Oppsummering: Problemet er alvorlig og av stor betydning, og er i favør av å tilby ytterligere doser til eldre dersom beskyttelsen etter vaksinasjon synker, smittetrykket er høyt og sykdomsbyrden øker. Dette gjelder også personer med alvorlig svekket immunforsvar som har respondert godt på vaksinasjon. Problemet er alvorlig for personer med alvorlig svekket immunforsvar som ikke har respondert på allerede tilbudte doser og er i favør av å tilby ytterligere doser. Dette vil kreve individuell oppfølging av behandlende lege.

## Kunnskapsgrunnlag

### 4 Status for pandemien

#### Oppsummerende punkter kapittel 4

- Det er generelt høy vaksinasjonsdekning blant eldre både for grunnvaksinasjon og oppfriskningsdose, også blant beboere på sykehjem.
- Det er god oppslutning om grunnvaksinasjon blant personer med alvorlig svekket immunforsvar, men fortsatt er det mange av de som er anbefalt tre doser i grunnvaksinasjonsserien som ikke har tatt den anbefalte oppfriskningsdosen (4. dose).
- Hovedvekten av personer over 65 år fikk sin oppfriskningsdose for 3-5 måneder siden. De fleste beboere på sykehjem fikk sin oppfriskningsdose for 5-5,5 måneder siden.
- Covid-19-epidemien viser en synkende trend i Norge. Forekomst av smitte faller i alle aldersgrupper.
- Det er estimert at 20-30 % av personer over 60 år har vært smittet under omikronperioden fra januar til mars 2022, og at ytterligere 5-10 % vil smittes frem til juli 2022. Gjennomgått infeksjon vil bidra til oppfriskning av beskyttelsen de tidligere har opparbeidet seg gjennom vaksinasjon (såkalt hybridimmunitet).
- Etter en periode med økende antall sykehusinnleggelser med covid-19 som hovedårsak ble det i uke 10, 11 og 12 rapportert en nedgang av nye innlagte pasienter.
- Det registreres flest sykehusinnleggelser blant de eldste aldersgruppene, særlig de over 75 år. Siste fire uker er 65 % av de som legges inn på sykehus vaksinert med 3 doser, og 80 % har høy eller moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19.
- Blant sykehusinnlagte pasienter over 55 år er median liggetid under omikronperioden 2,6-3,2 døgn, som er betydelig kortere enn under deltaperioden.
- Det ble rapportert en nedgang i antall nye pasienter innlagt på intensivavdeling i uke 12. Siste 4 uker er 69 % av de som legges inn på intensivavdeling vaksinert med 3 doser og 90 % har høy eller moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19.
- Antall covid-19 assosierte dødsfall har økt de siste ukene, men viser i uke 12 en nedgang. I uke 12 var medianalder 86 år, og 57 % døde på annen helseinstitusjon enn sykehus, primært sykehjem. Nivået av totaldødelighet i Norge har vært normalt de siste 12 ukene med unntak av uke 8 og 9, hvor det foreløpig er beregnet forhøyet dødelighet. Dette gjelder også for personer som er 65 år eller eldre.
- Den epidemiologiske situasjonen skiller seg noe mellom de nordiske landene. Danmark virker å være over smittetoppen, og har ikke planer om videre vaksinasjon av eldre eller risikogrupper nå. I Sverige og Finland er det en økende smittetrend særlig hos de eldste aldersgruppene, og begge land har derfor anbefalt vaksinasjon av personer over 80 år og sykehjemsbeboere. Forskjellene i den epidemiologiske situasjonen skyldes delvis ulike tidspunkt for gjenåpning av landet og spredning av de ulike undergruppene av omikronvarianten.
- Økende smittepress i andre land i Europa antas også å henge sammen med at BA.2-varianten av omikron er noe mer smittsom, at det er økende risiko for reinfeksjon og at det er avtagende immunitet i befolkningen særlig mot smitte. Flere smittetilfeller blant eldre har medført økende antall sykehusinnleggelser, men i flere land er det vanskelig å skille sykehusinnleggelser på grunn av covid-19 og de hvor SARS-CoV-2 påvises på grunn av rutinetesting.

## 4.1 Vaksinasjonsdekning

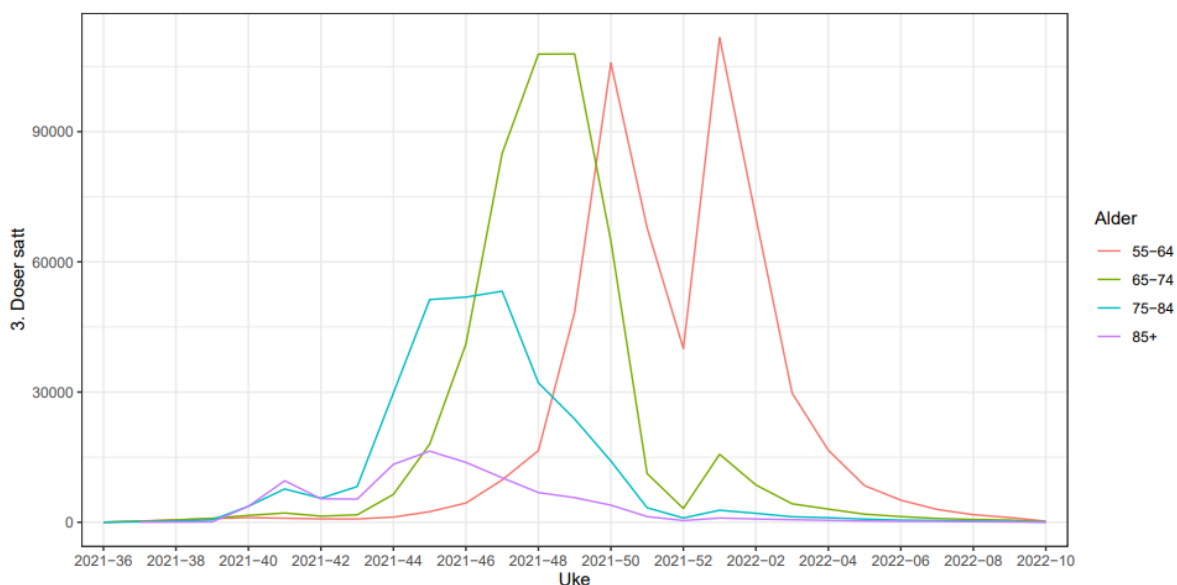
### Vaksinasjonsdekning etter alder

Oppslutningen om koronavaksinasjonsprogrammet i Norge er høy. Per 27. mars er 96 % av personer 65 år eller eldre vaksinert med to doser koronavaksine og 90 % har i tillegg fått oppfriskningsdose (Se tabell 1).

**Tabell 1.** Antall og andel personer vaksinert med koronavaksine i ulike aldersgrupper på landsbasis 2. desember 2020 – 27. mars 2022. Kilde: BeredtC19: Folkeregisteret og SYSVAK

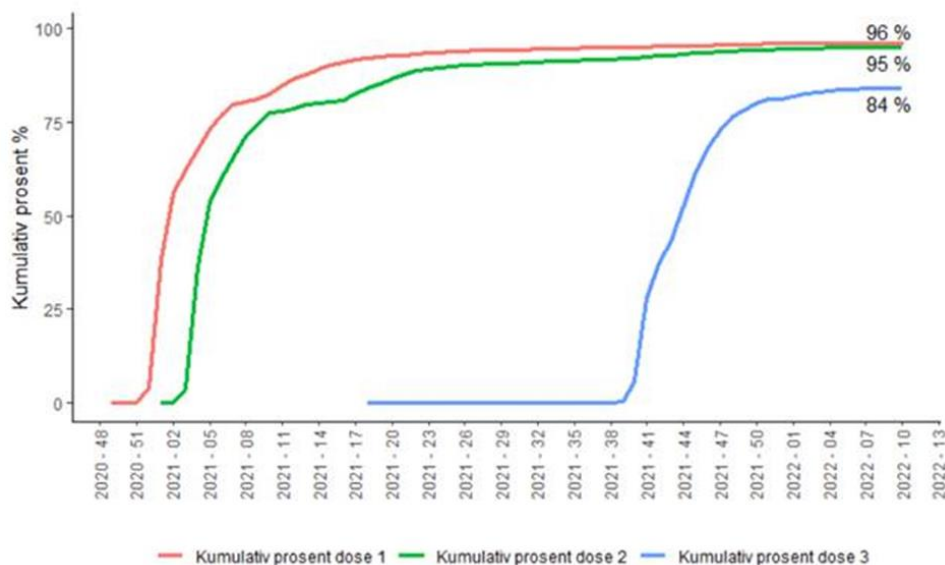
Alder	Antall innbyggere	1. dose (%)	2. dose (%)	3. dose* (%)
5-11 <sup>1</sup>	430 362	5 527 (1,3 %)	242 (0,06 %)	-
12-15 <sup>2</sup>	264 471	144 255 (55 %)	13 227 (5,0 %)	98 (0,04 %)
16-17	128 793	107 467 (83 %)	55 277 (43 %)	252 (0,2 %)
18-24	456 512	413 944 (91 %)	385 910 (85 %)	177 309 (39 %)
25-34	750 413	651 289 (87 %)	620 094 (83 %)	331 033 (44 %)
35-44	720 412	626 163 (87 %)	603 972 (84 %)	376 758 (52 %)
45-54	737 265	674 100 (91 %)	661 535 (90 %)	524 421 (71 %)
55-64	671 618	631 116 (94 %)	624 454 (93 %)	547 385 (82 %)
65-74	548 127	526 065 (96 %)	523 352 (95 %)	489 285 (89 %)
75-84	358 628	347 365 (97 %)	345 939 (96 %)	327 328 (91 %)
85+	133 604	127 418 (95 %)	126 525 (95 %)	116 722 (87 %)
Totalt, 16+	4 505 372	4 104 927 (91 %)	3 947 058 (88 %)	2 890 493 (64 %)
Totalt, 18+	4 376 579	3 997 460 (91 %)	3 891 781 (89 %)	2 890 241 (66 %)
Totalt, 45+	2 449 242	2 306 064 (94 %)	2 281 805 (93 %)	2 005 141 (82 %)
Totalt, 65+	1 040 359	1 000 848 (96 %)	995 816 (96 %)	933 335 (90 %)
Totalt, alle	5 434 114	4 254 716 (78 %)	3 960 528 (73 %)	2 890 592 (53 %)

Regjeringen besluttet i oktober 2021, etter råd fra FHI å tilby en oppfriskningsdose til de eldre aldersgruppene. Det ble anbefalt å starte med vaksinasjon til aldersgruppen 85 år og eldre samt sykehjemsboere og deretter en trinnvis vaksinerings av 75-84-åringene og til slutt 65-74-åringene. De fleste i aldersgruppen over 65 år mottok sin oppfriskningsdose i perioden fra oktober til desember 2021, mens vaksinasjon i aldersgruppen 55-64 år i hovedsak har foregått i perioden desember 2021 til februar 2022 (Se figur 1).



**Figur 1.** Antall 3.doser satt i ulike aldersgrupper i perioden september 2021 (uke 36) til mars 2022 (uke 10)

Det er høy utskiftning av beboere på sykehjem og derfor vanskelig å ha full oversikt over vaksinasjonsdekning i sykehjemmene. FHI følger en kohort med 20 000 sykehjemsbeboere. Av disse 20 000 har 84 % fått oppfriskningsdose (3. dose), de fleste mellom uke 41 og 44 i 2021 (Se figur 2).



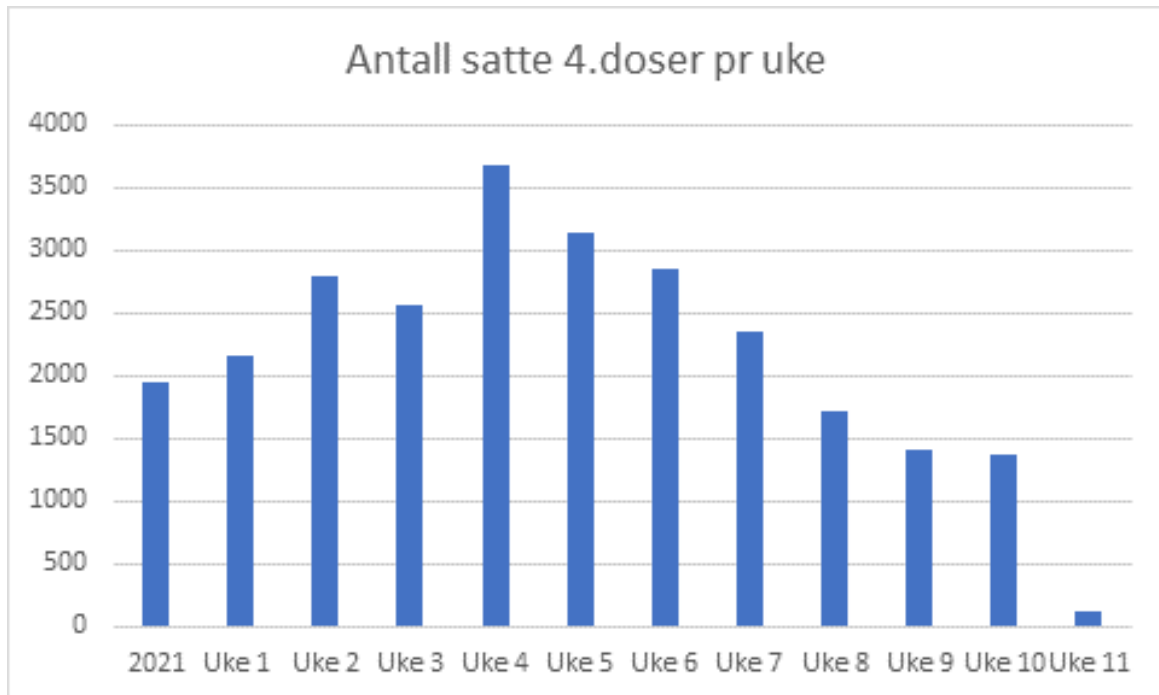
**Figur 2.** Kumulativ vaksinedekning for sykehjemsbeboere (NAV-data). Viser prosentvis dekning for dose 1, 2 og 3 blant nåværende registrerte beboere

### Vaksinasjonsdekning blant personer med alvorlig svekket immunforsvar

Personer som grunnet sykdom eller bruk av immundempende behandling har alvorlig svekket immunforsvar har dårligere respons på vaksiner sammenliknet med friske personer. Dette gjelder også for koronavaksinasjon. I tillegg har de også en høyere risiko for å bli alvorlig syke dersom de smittes med koronaviruset. En del av disse pasientene ble derfor høsten 2021 anbefalt en ekstra dose koronavaksine som del av grunnvaksinasjonen, dvs. tre doser istedenfor to. I tillegg anbefales denne

gruppen oppfriskningsdose tre måneder etter grunnvaksinasjonsserien, som for denne gruppen blir dose nummer fire.

Mer enn fire av fem pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar har fått 3 doser i grunnvaksinasjonsserien, men det er foreløpig bare om lag 28 000 av disse personene som har fått oppfriskningsdosen (4. dose) (Se figur 3). Ifølge data fra reseptregisteret er det per i dag mer enn 75 000 brukere av immunsupprimerende legemidler i Norge.



**Figur 3.** Antall 4.doser satt i perioden 2021 og frem til og med 14.3.2022

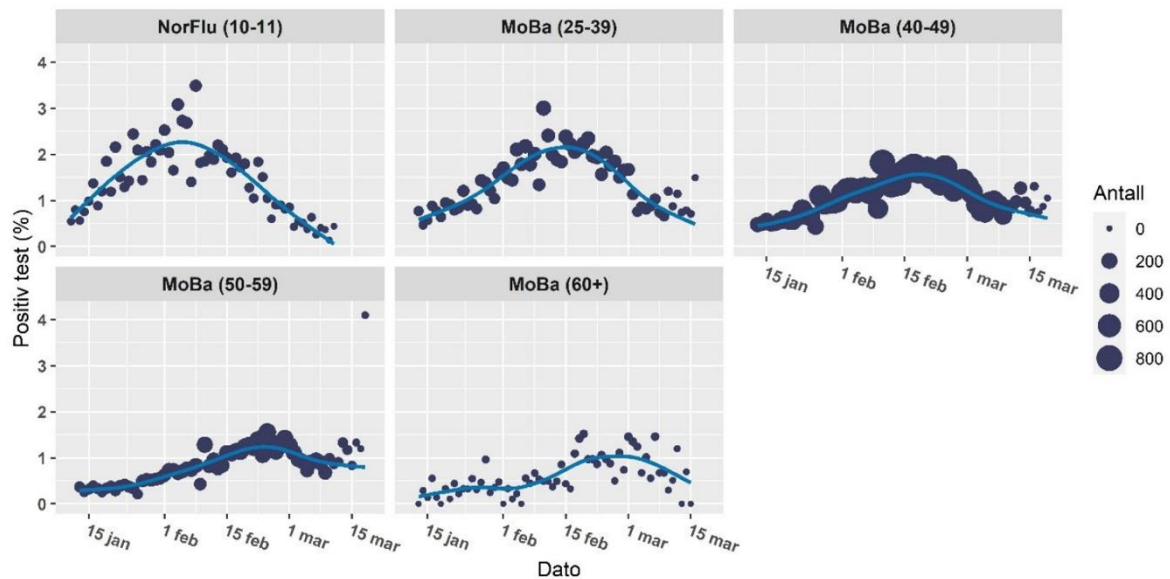
## 4.2 Status for smittesituasjon og sykdomsbyrde i Norge

En samlet vurdering av tilgjengelige overvåkingsdata viser at covid-19-epidemien har en klart synkende trend.<sup>3</sup>

Fra kohortene ved FHI (MoBa/NorFlu-kohortene) har andelen som tester positivt per dag vært fallende i alle fylker siden midten av februar. Andelen positive faller i alle aldersgrupper (Se figur 4).

<sup>3</sup> FHI. (2022). Ukerapport- uke 12.

<https://www.fhi.no/contentassets/8a971e7b0a3c4a06dbf381ab52e6157/vedlegg/2022/ukerapport-uke-12-21.03---27.03.22.pdf>

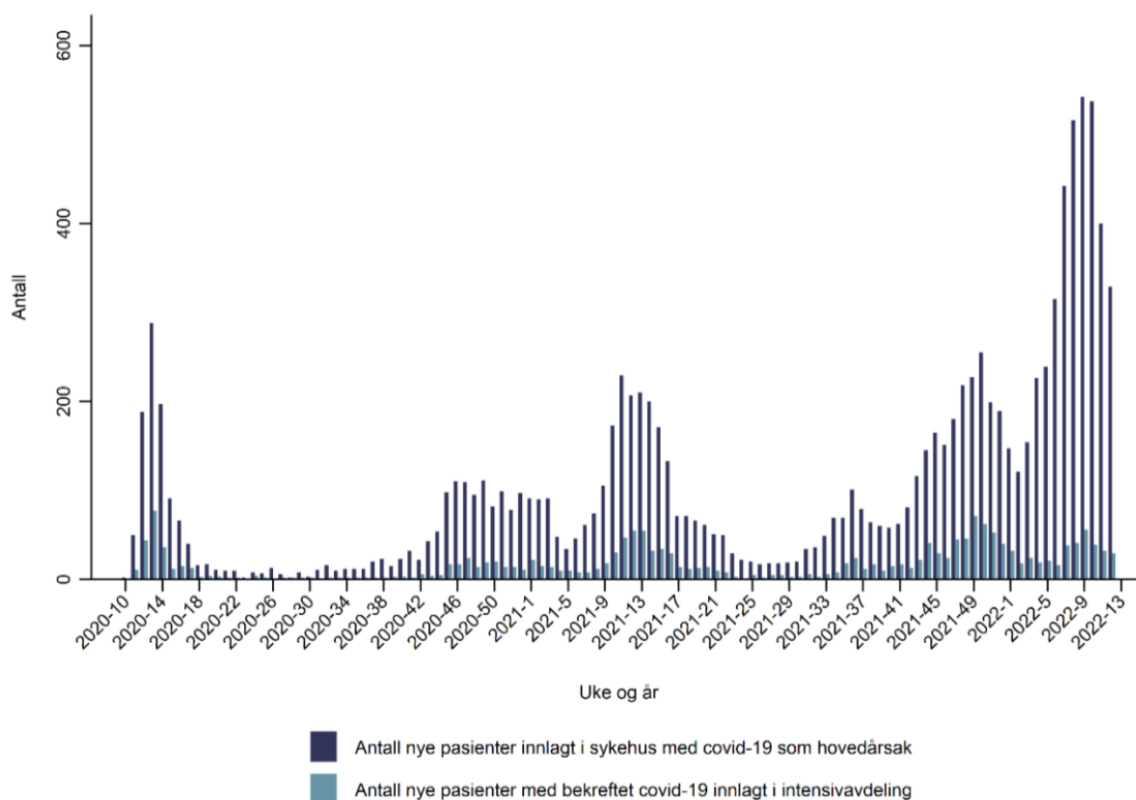


**Figur 4.** Andel (%) som oppgir å ha testet positivt for covid-19 per dag (inkl. PCR og hjemmetester) fra spørreskjemaene utsendt i MoBa- og NorFlu-kohortene uke 4-11 2022, delt etter undersøkelse og i aldersgrupper. Kilde: MoBa/NorFlu-kohortene, FHI

Etter at teststrategien ble endret i slutten av januar 2022, er det utfordrende å få oversikt over antall smittede i ulike aldersgrupper. På grunn av det høye smittetrykket i samfunnet siden nyttår, antas det at andelen eldre som er vaksinert med tre doser og som i ettertid har vært smittet med koronaviruset er relativt høy. Matematisk modellering utført av FHI estimerer at om lag 20-30 % av personer over 60 år har vært smittet under omikronperioden fra 1. januar til 21. mars 2022. Modellene estimerer at ytterligere 5-10 % vil smittes frem til 1. juli 2022. I tillegg har 5-10 % vært smittet siste kvartal i 2021. Andelene er relativt jevnt fordelt, med noe lavere andel smittede blant personer over 90 år. En del av de som ble smittet i fjerde kvartal 2021 ble smittet før de fikk tilbud om 1. oppfriskningsdose. Siden koronainfeksjon regnes som en immunologisk hendelse, vil de i så fall ikke ha fått tilbud om 1. oppfriskningsdose.

#### *Pasienter innlagt på sykehus med covid-19 som hovedårsak*

Etter en periode med økende antall sykehusinnleggelses med covid-19 som hovedårsak frem til uke 9, er det de siste ukene rapporterte en nedgang. I uke 12 ble det rapportert 329 nye innlagte pasienter mot 400 innleggelses i uke 11. Dette utgjør en nedgang på 18 %. Det ble også rapportert en nedgang i antall nye pasienter innlagt i intensivavdeling, med 29 i uke 12 mot 32 i uke 11. (Se figur 5).



**Figur 5.** Antall nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen, og antall nye pasienter med bekreftet covid-19 innlagt i intensivavdeling, etter innleggelsesuke, 9. mars 2020–27. mars 2022. Kilde: Beredt C19; Norsk intensiv- og pandemiregister

### Aldersfordeling for pasienter innlagt på sykehus med covid-19

Aldersfordeling blant pasienter innlagt i sykehus siste fire uker er presentert i tabell 2. Høyest antall innleggelses per 100 000 har de siste fire ukene vært i aldersgruppene 75-84 år og 85 år og eldre. I tillegg er det rapportert om et høyt antall innleggelses blant barn under 1 år. Innleggelsene blant spedbarn er generelt kortvarig, og grunnen til økte innleggelses kan være lavere terskel for innleggelse blant små barn.

**Tabell 2.** Aldersfordeling for pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen de siste 4 ukene (per 27. mars 2022). Kilde: Beredt C19; Norsk intensiv- og pandemiregister

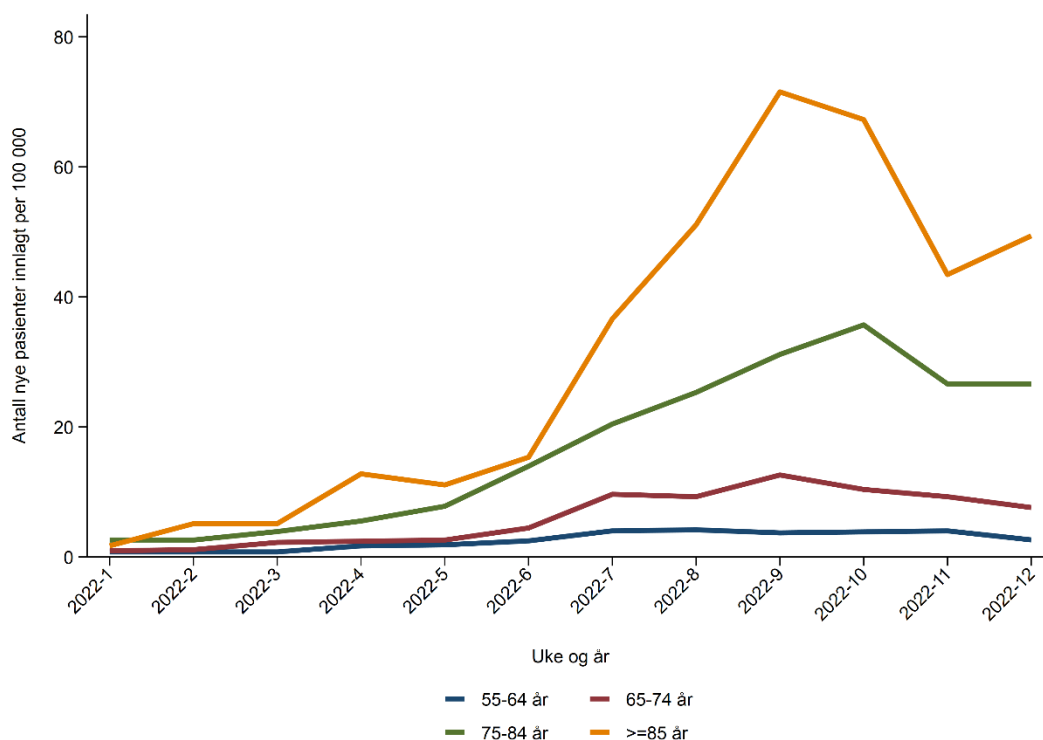
Aldersgrupper	Siste 4 uker		
	Antall	Andel (%)	Antall per 100 000
<1år	76	4,2	134,6
1-5 år	46	2,5	16,2
6-11 år	9	0,5	2,4



<b>12-17 år</b>	6	0,3	1,5
<b>18-29 år</b>	52	2,9	6,3
<b>30-44 år</b>	98	5,4	8,9
<b>45-54 år</b>	105	5,8	14,1
<b>55-64 år</b>	180	10,0	27,3
<b>65-74 år</b>	352	19,5	65,1
<b>75-84 år</b>	507	28,0	153,5
<b>&gt;=85 år</b>	377	20,9	318,6
<b>Totalt</b>	1808	100	33,3

Sykehusinnleggelser blant personer i de eldste aldersgruppene som er vaksinert med tre doser har hatt en stigende trend siden starten av 2022, spesielt blant de over 85 år og i noe mindre grad i aldersgruppen 75-84 år. I uke 10 ble det rapportert en nedgang blant personer 85 år og eldre fra 72 per 100 000 i uke 9 til 67 per 100 000 i uke 10 (Se figur 6). I uke 11 ble det rapportert en ytterligere nedgang i de eldste aldersgruppene til 43 per 100 000 blant personer 85 år og eldre, og 27 per 100 000 i aldersgruppen 75-84 år. I uke 12 ble det rapportert en liten oppgang blant de over 85 år med 49 per 100 000. I øvrige aldersgrupper var insidensen stabil eller gikk ned fra uke 10 til 12. Nedgang i antall sykehusinnleggelser ses også i de eldre populasjonene generelt (vaksinerte og uvaksinerte).<sup>4</sup> Median liggetid blant personer vaksinert med tre doser aldersgruppene over 55 år har vært 2,6-3,2 døgn i perioden fra uke 4-uke –uke 12 hvor omikron har dominert.

<sup>4</sup> FHI. (2022). Korttidsframskrivninger sykehusinnleggelser. [https://www.fhi.no/contentassets/e6b5660fc35740c8bb2a32bfe0cc45d1/vedlegg/nasjonale-og-regionale-rapporter/2022\\_03\\_15\\_rapport\\_korttidsframskrivninger.pdf](https://www.fhi.no/contentassets/e6b5660fc35740c8bb2a32bfe0cc45d1/vedlegg/nasjonale-og-regionale-rapporter/2022_03_15_rapport_korttidsframskrivninger.pdf)



**Figur 6.** Antall nye pasienter vaksinert med 3 doser som er innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen per 100 000, etter uke og aldersgrupper i perioden uke 1 (2022) til uke 12 (2022). Kilde: Beredt C19; Norsk intensiv- og pandemiregister

Av de 214 pasientene som var 75 år og eldre og som tilhørte høy risikogruppe og som ble lagt inn på sykehus i perioden fra uke 1 (2022) til og med uke 12 (2022) (Se tabell 3), var 9 organtransplanterte, 4 hadde en immunsviktsykdom, 62 hematologisk kreft, 60 annen kreftsykdom, 37 hadde en neurologisk lidelse og 65 hadde nyresvikt.

**Tabell 3.** Antall innlagte pasienter i perioden fra uke 1 (2022) til og med uke 12 (2022) etter alder og grad av risiko for alvorlig forløp av covid-19

Aldersgrupper	Ingen risikogruppe	Moderat risikogruppe	Høy risikogruppe
<b>55-64 år</b>	60 (30,2%)	88 (44,2%)	51 (25,6%)
<b>65-74 år</b>	67 (17,1%)	222 (56,8%)	102 (26,1%)
<b>75-84 år</b>	98 (15,7%)	377 (60,5%)	148 (23,8%)
<b>&gt;=85 år</b>	96 (22,1%)	273 (62,8%)	66 (15,2%)
<b>Totalt</b>	321 (19,5%)	960 (58,3%)	367 (22,3)

### Aldersfordeling for pasienter innlagt på intensivavdeling

Det ble i uke 12 rapportert en nedgang i antall intensivinnleggelseser med 29 nye innleggelseser mot 32 i uke 11. Flest intensivinnleggelseser sees i de eldste aldersgruppene (Se tabell 4 og 5). Av personer som har blitt lagt inn på intensivavdeling siste 4 uker og som er vaksinert med tre doser, hadde 90 % høy eller moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19 (Se tabell 6).

**Tabell 4.** Aldersfordeling for pasienter innlagt i intensivavdeling de siste 4 ukene (per 27.mars 2022). Kilde: Beredt C19; Norsk intensiv- og pandemiregister

Aldersgrupper	Siste 4 uker		
	Antall	Andel (%)	Antall per 100 000
0-17 år	9	5,8	0,8
18-29 år	4	2,6	0,5
30-44 år	6	3,8	0,5
45-54 år	5	3,2	0,7
55-64 år	25	16,0	3,8
65-74 år	53	34,0	9,8
75-84 år	39	25,0	11,8
>=85 år	15	9,6	12,7
<b>Totalt</b>	<b>156</b>	<b>100</b>	<b>2,9</b>

**Tabell 5.** Antall pasienter i ulike alderskategorier innlagt ved intensivavdelinger per uke

Alder	Uke														
	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
55-64 år	23	13	7	<5	6	<5	<5	<5	<5	<5	9	10	5	<5	5
65-74 år	10	9	10	7	<5	7	<5	6	5	6	16	14	14	8	10
75-84 år	7	6	<5	6	<5	<5	<5	6	<5	7	9	14	11	6	5

≥85 år	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5	5	7	<5	<5	<5
--------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	----	----	----

### Vaksinasjonsstatus blant pasienter innlagt på sykehus

Siden begynnelsen av koronavaksinasjonsprogrammet er det foreløpig rapportert om totalt 1729 grunnvaksinerte, 2281 vaksinerte med tre doser og 4528 uvaksinerte som er blitt innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen. Beregningene for de som har mottatt tre doser inkluderer personer med alvorlig svekket immunforsvar som har fått tre doser som en del av sin grunnvaksinasjon. Siste fire uker er 65 % av de sykehusinnlagte, 69 % av de som har blitt lagt inn på intensivavdeling og 67 % av de som har hatt behov for ventilasjonsstøtte vaksinert med tre doser (Se tabell 6). To-ukers glidende gjennomsnittlig insidens av nye dødsfall eller nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen er vist i figur 11.

**Tabell 6.** Medianalder, risikofaktorer og mediantid fra siste dose blant nye pasienter som har mottatt én eller to doser, de som har mottatt tre doser og uvaksinerte som er blitt innlagt i sykehus og intensivavdeling med covid-19 som hovedårsak siden begynnelsen av vaksinasjonsprogrammet (28. desember 2020–27. mars 2022) samt siste 4 uker. Kilde: Beredt C19; Norsk intensiv- og pandemiregister, Folkeregistret og SYSVAK

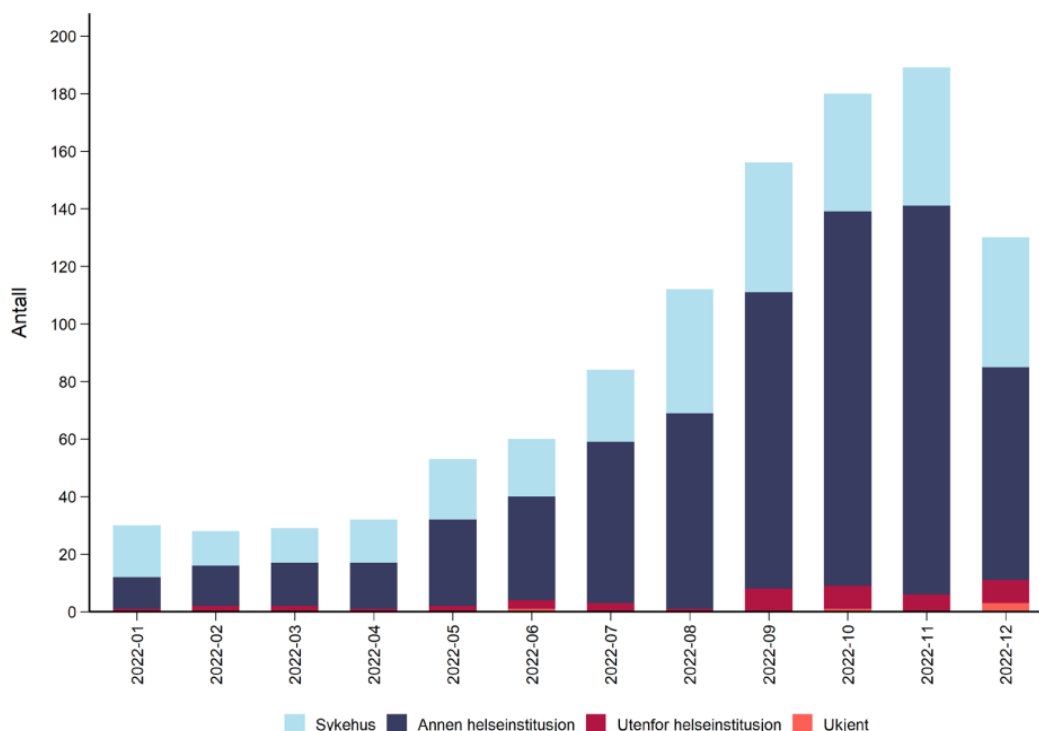
Vaksinasjons- status	Siden begynnelsen av vaksinasjonsprogrammet							Siste 4 uker						
				Høy/moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19							Høy/moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19			
				Alder (år)							Alder (år)			
	Antal	Andel (%)	Median	Nedre og øvre kvartil			Andel (%)	Antal	Andel (%)	Median	Nedre og øvre kvartil			Antal
<b>Sykehusinnleggelser<sup>1</sup></b>														
Uvaksinert	4528	51	52	38	66	1578	35	336	19	57	1	78	134	40
Grunnvaksinert	1729	19	70	51	81	1122	65	247	14	71	50	82	153	62
Mottatt 3 doser*	2281	25	75	62	83	1827	80	1174	65	76	66	84	939	80
<b>Intensivavdeling</b>														
Uvaksinert	796	68	57	47	68	340	43	12	16	60	3	70	**	**
Grunnvaksinert	177	15	70	58	77	132	75	9	12	79	73	83	**	**
Mottatt 3 doser*	135	12	70	63	76	120	89	51	69	72	66	78	46	90
<b>Ventilasjonsstøtte</b>														
Uvaksinert	713	69	57	47	67	304	43	9	16	60	4	69	**	**
Grunnvaksinert	156	15	70	58	77	114	73	7	13	75	70	83	**	**
Mottatt 3 doser*	106	10	69	62	77	98	92	37	67	72	67	77	32	86

\* De som har mottatt 3 doser inkluderer de som har fått en 3. dose som del av sin grunnvaksinasjon.

\*\* Viser ikke grunnet personvern hensyn.

### Covid-19-assosierte dødsfall

For hele pandemien er gjennomsnittsalderen på de døde 82 år, medianalderen er 84 år og 1 360 (54 %) er menn. I uke 12 var medianalder 86 år (nedre-øvre kvartil: 76-91 år). Av dødsfallene som er meldt til FHI er 1005 (40 %) på sykehus, 1 375 (55 %) på annen helseinstitusjon, og 111 (4 %) utenfor helseinstitusjon. For 27 dødsfall er dødssted ikke oppgitt. Det var 130 dødsfall med dødsdato i uke 12, etter 189 i uke 11. For uke 12 var fordeling av dødsfall 45 på sykehus, 74 i annen helseinstitusjon, 8 utenfor helseinstitusjon og 3 ukjent (Se figur 7).



**Figur 7.** Antall covid-19-assosierte dødsfall rapportert FHI per dødsdato (i uker) fordelt på dødssted, 3.januar--27. mars 2022. Dødssted angis ikke i alle uker (grått) på grunn av små tall. Kilde: BeredtC19 med data fra Dødsårsaksregisteret

Nivået av totaldødelighet i Norge har vært normalt de siste 12 ukene med unntak av uke 8 og 9, hvor det foreløpig er beregnet forhøyet dødelighet. Dette gjelder også for personer som er 65 år eller eldre. Totaldødelighet i Norge har vært på, eller under, forventet nivå gjennom hele pandemien, med unntak av ukene 43-45 og 47-51 i 2021 da den var noe høyere.

Fra begynnelsen av vaksinasjonsprogrammet frem til og med uke 12 er det tilgjengelig informasjon om vaksinestatus for 1 587 covid-19 assosierte dødsfall. Blant disse har det vært 662 (41,7 %) covid-19 assosierte dødsfall blant uvaksinerte, 877 (55,3 %) dødsfall blant grunnvaksinerte, hvorav 390 var vaksinert med tre doser (Se tabell 7).

For de siste fire uker er informasjon om vaksinestatus tilgjengelig for 329 covid-19 assosierte dødsfall. Blant disse har det vært 68 (20,7 %) covid-19 assosierte dødsfall blant uvaksinerte og 252 (76,6 %) dødsfall blant grunnvaksinerte, hvorav 203 vaksinert med tre doser. Andelen grunnvaksinerte blant covid-19 assosierte dødsfall har som forventet økt i takt med vaksinasjonsdekningen ettersom denne nå er svært høy i de eldste aldergruppene.

**Tabell 7.** Medianalder og median tid fra siste dose blant grunnvaksinerte, og uvaksinerte covid-19 assosierte dødsfall siden begynnelsen av vaksinasjonsprogrammet (28. desember 2020--27. mars 2022) samt siste 4 uker. Kilde: Beredt C19 med tall fra Dødsårsaksregisteret og MSIS

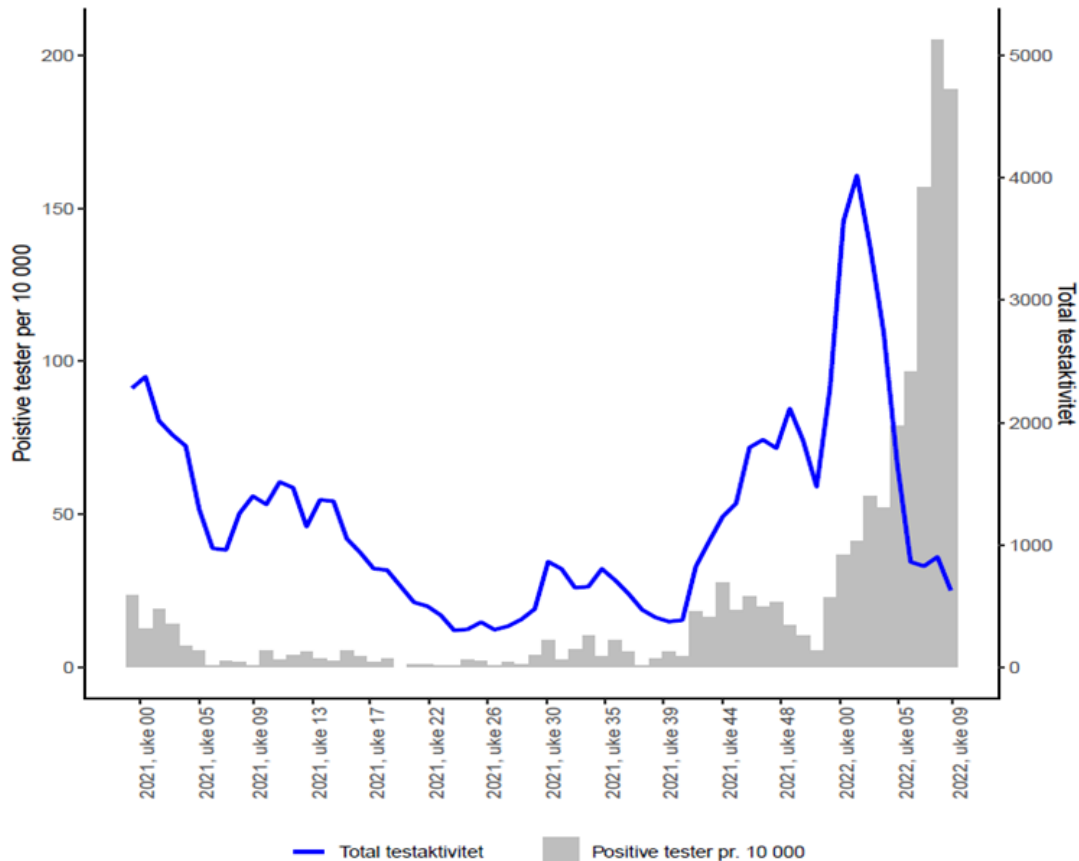
Vaksinasjons-status	Siden begynnelsen av vaksinasjonsprogrammet			Siste 4 uker		
	Antall	Medianalder (nedre-øvre kvartil)	Mediantid fra siste dose til dødsfall (nedre-øvre kvartil)	Antall	Medianalder (nedre-øvre kvartil)	Mediantid fra siste dose til dødsfall (nedre-øvre kvartil)
		År	Mediantid		År	Mediantid
Uvaksinert	662	80(70-89)	-	68	84(74-91)	-
Grunnvaksinert	877	84(76-90)	287(221-357)	252	84(78-90)	374(302-399)

\*Grunnvaksinerte inkluderer også de med 3 doser.

### Sykehjemsdata

Data fra Vesuv og fra fortløpende kommunikasjon med kommuner og sykehjem viser at antall utbrudd i sykehjem fortsetter å øke. De fleste som er smittet er vaksinerte, og det er flere ansatte enn beboere som smittes. Selv om størrelsen på utbruddene har vært stabile de siste ukene, har den økt under omikronbølgen. Det er viktig å notere at de fleste sykehjem fortsatt bruker munnbind som smittereduserende tiltak. Hvis dette stopper, kan flere beboere bli smittet og med høyere smittedoser.

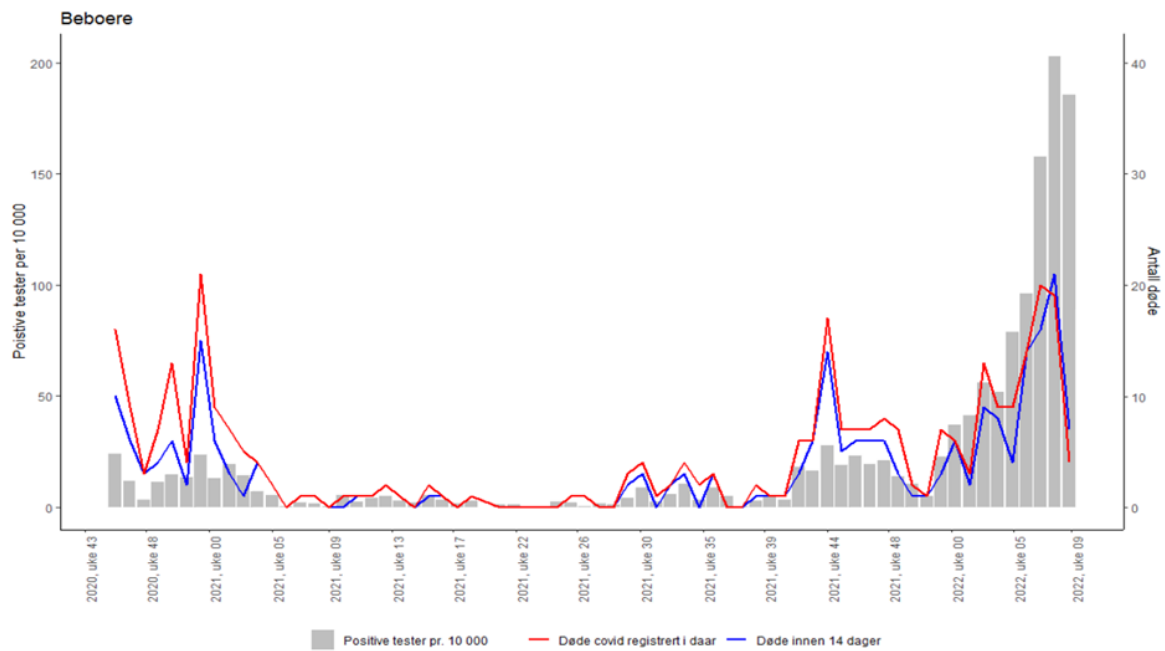
Mange av beboerne vaksinert med oppfriskningsdose har vært smittet med koronaviruset etter oppfriskningsdosen. Antall nye positive tilfeller er fortsatt ca. 150/10 000 beboere per uke, men antall er mindre sikkert (Se figur 8).



**Figur 8.** Positive tester hentet fra MSIS for sykehjemsbeboere (NAV-data) per 10 000 vist i stolpediagram. Linjediagram viser testaktivitet i befolkningen i antall

Dødsfall innen 14 dager etter positiv test og dødsfall hvor covid-19 er registrert som påvirkende faktor har økt de siste ukene. Basert på data fra dødsårsaksregisteret og NAV kan det se ut som at trenden er i ferd med å snu (Se figur 9). Dataene må tolkes med forsiktighet da det forventes noe

underrapportering av testaktivitet, mindre smittesporing og muligens underrapportering av positive svar fra antigen hurtigtester.



**Figur 9.** Positive tester hentet fra MSIS for sykehjemsbeboere (NAV-data) per 10 000 vist i stolpediagram. Linjediagram i rød viser antall døde med COVID-19 som direkte eller indirekte årsak i befolkningen. Blått linjediagram viser døde innen 14 dager av positiv test

### Mulige årsaker til reduksjon i antall sykehusinnleggelser og dødsfall

Sannsynligheten for alvorlig covid-19 er produktet av sannsynligheten for å bli smittet og sannsynligheten for alvorlig forløp gitt smitte. Sykdomsbyrden i befolkningen er altså avhengig av hvor mange som blir smittet og deres sannsynlighet for alvorlig forløp.

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

Måles med insidens av innleggelser eller død

Måles med insidens av infeksjon

Faktorer som påvirker:

- Prevalens av smitekilder
- Kontakthypighet
- Smittsomhet (variant, hygiene)
- Immunitet mot infeksjon (moderat og forringes raskt)

Måles med innleggessandel og letalitet

Faktorer som påvirker:

- Alder
- Immunsvekkende sykdom/behandling
- Immunitet mot alvorlig forløp (høy og forringes sakte)
- Kvalitet av behandling

**Figur 10.** Faktorer som påvirker risikoen for alvorlig sykdom. Merk at immunitet mot infeksjon både har den direkte effekten som i figuren, men også en indirekte effekt på smittespredningen og dermed på prevalens av smitekilder

Når insidensen av alvorlige tilfeller (innleggelser eller død) synker eller øker i en aldersgruppe, kan dette være forårsaket av en rekke faktorer som påvirker enten smitterisikoen eller risiko for alvorlig



forløp gitt smitte (Se figur 10). For eksempel kunne man tenke seg at en *nedgang* i antall innleggelser og dødsfall hos personer over 65 år skyldes at:

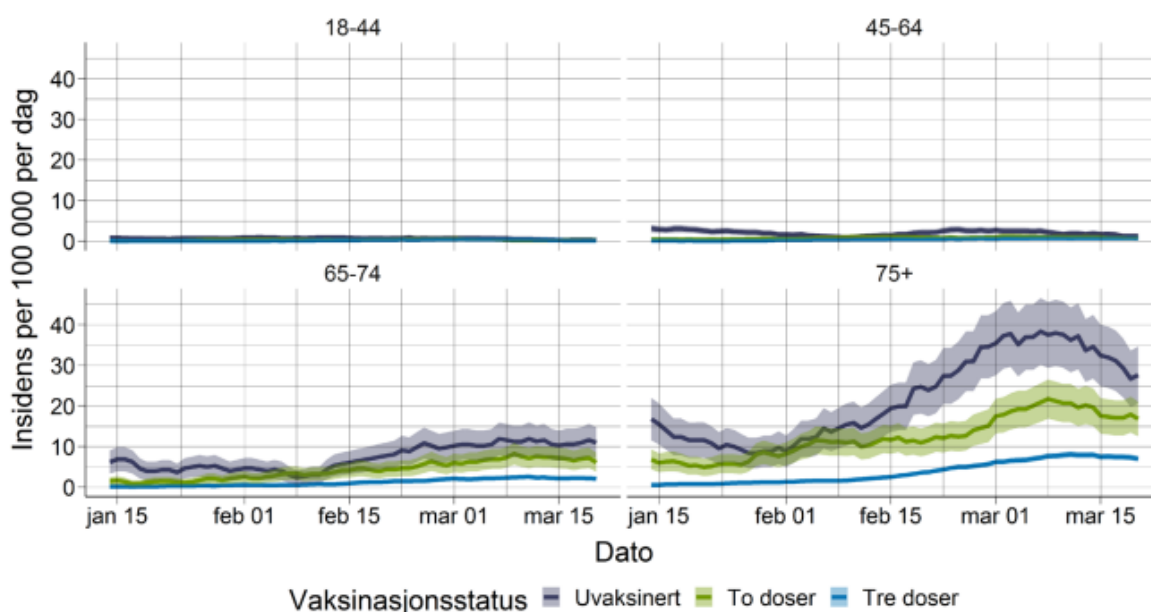
- det er mindre smitte i samfunnet, altså færre smittekilder, og dermed lavere sannsynlighet for at de eldre i det hele tatt skal bli smittet,
- de eldre er i stor grad nylig vaksinert og dermed fremdeles godt beskyttet mot å bli smittet,
- det er innført en ny behandling som beskytter de smittede eldre mot alvorlig forløp, eller
- de eldre er vaksinert og har dermed meget god beskyttelse mot at en infeksjon skal forløp alvorlig.

Tilsvarende kunne man tenke seg at en *økning* skyldes at:

- det er mer smitte i samfunnet, altså flere smittekilder, og dermed høyere sannsynlighet for at de eldre skal bli smittet,
- de eldres immunitet mot smitte etter vaksinasjon er svekket
- de eldres immunitet mot alvorlig forløp er svekket

Utfordringen er å avgjøre hvilke faktorer som forklarer utviklingen for dermed å kunne avgjøre om en ekstra oppfriskningsdose vil være nyttig. Hvis antallet innleggelser blant de eldre øker, kan det være en generelt økt insidens av smitte som er forklaringen og ikke at deres vaksinebeskyttelse mot alvorlig sykdom er svekket.

Figur 11 viser at insidensen av alvorlig forløp, definert som innleggelse eller død (altså P(alvorlig)), har økt under vinterbølgen blant aldersgruppen 75 år og eldre. Økningen har imidlertid vært mye større blant uvaksinerte og grunnvaksinerte (to doser) enn blant de som er vaksinert med 1. oppfriskningsdose (tre doser). De siste par ukene har det vært en nedgang i alle tre grupper, i takt med vinterbølgens utvikling. Dette indikerer at trendene i hovedsak skyldes økt smittefare (P(smitte)) og i liten grad økt sannsynlighet for alvorlig forløp som følge av svekket immunitet. Hadde beskyttelsen mot alvorlig sykdom vært svekket, ville vi sannsynligvis ha sett en tydeligere økning i insidensen for gruppen vaksinert med oppfriskningsdose. I stedet har sannsynligheten for alvorlig sykdom økt på grunn av økt sannsynlighet for smitte, mens sannsynligheten for alvorlig sykdom gitt at du er smittet har endret seg lite.



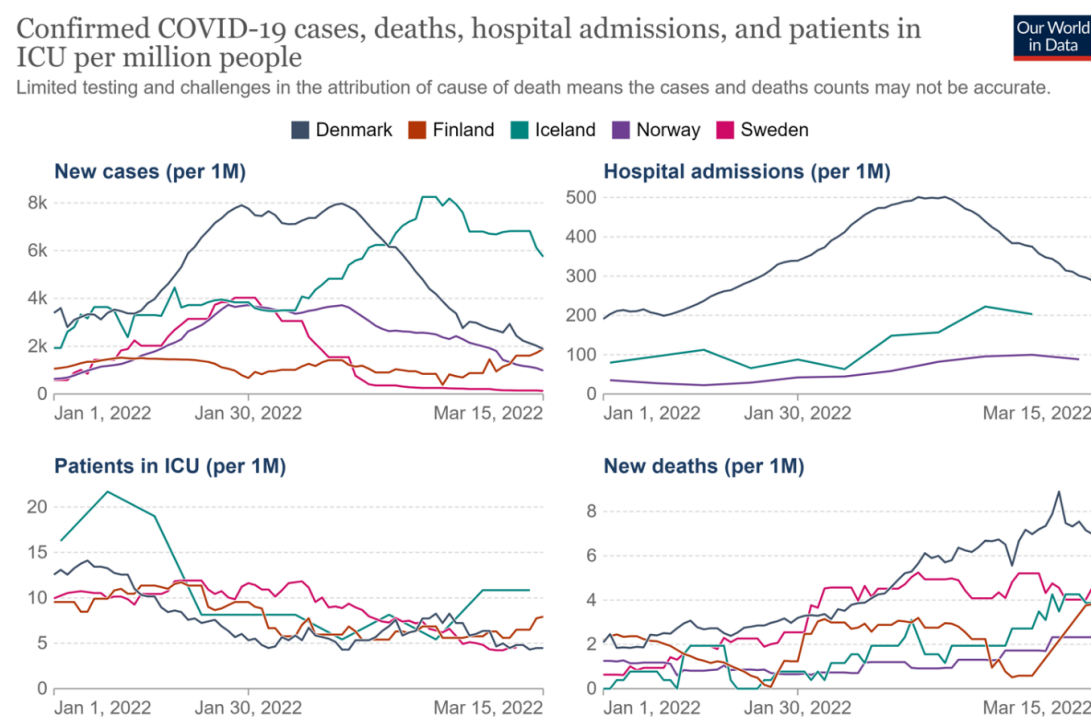
**Figur 11.** To-ukers glidende gjennomsnittlig insidens av nye dødsfall eller nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen etter vaksinasjonsstatus

## 4.3 Status for smittesituasjon og sykdomsbyrde i Europa

### Norden

Sverige og Finland er de eneste landene i Norden som anbefaler en 2. oppfriskningsdose til personer 80 år og eldre og til sykehjemsbeboere og eldre pleietrengende.

Etter en smittebølge med omikron i januar/februar, er antall rapporterte tilfeller på vei ned i Sverige, Danmark og på Island (Se figur 12). Island løftet alle sine restriksjoner 25. februar, dette gjelder også testkrav<sup>5</sup>. Dette kan ha en innvirkning på antall rapporterte tilfeller. Man ser en økning i antall tilfeller i den eldre aldersgruppen (over 65 år), sykehusinnleggelses og dødsfall de siste ukene etter gjenåpningen. Finland har holdt på sine restriksjoner lengre enn de andre nordiske landene, som kan bidra til å forklare den flattere smittekurven<sup>6</sup>. De siste ukene er det observert en økning i antall tilfeller, sykehusinnleggelses og intensivinnleggelses i Finland. Selv om det sees en økning i andelen med alvorlig sykdom i Finland og på Island, er andelen fortsatt lavere enn ved tidligere smittebølger.



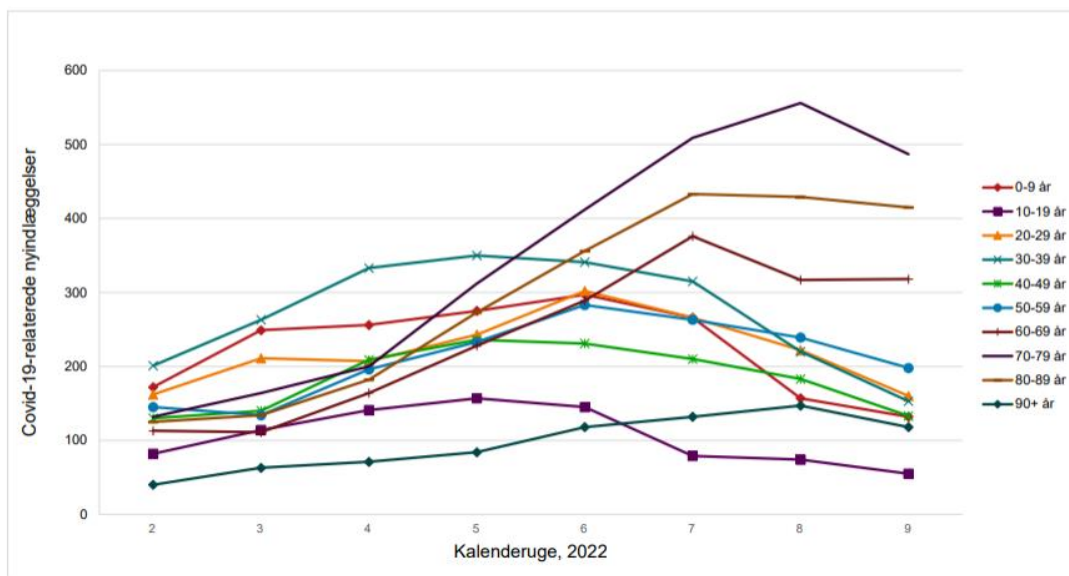
**Figur 12.** Antall tilfeller nye tilfeller, nye sykehusinnleggelses, inneliggende på intensiv og nye dødsfall av covid-19 i Danmark (blå), Finland(rød), Island (grønn), Norge (lilla) og Sverige (rosa) per dag per uke fra 1. januar til 15. Mars 2022. Kilde: Our World in Data

Danmark åpnet landet noe tidligere enn de andre nordiske landene og har dermed ligget litt foran i utvikling av den nåværende bølgen. I Danmark dominerer BA.2 varianten av omikron, og det

<sup>5</sup> Government of Iceland. (2022). COVID-19: Lifting of all domestic restrictions and restrictions at the border. <https://www.government.is/news/article/2022/02/23/COVID-19-Lifting-of-all-domestic-restrictions-and-restrictions-at-the-border/>

<sup>6</sup> Finnish Government. (2022). Information and advice on COVID-19. <https://valtioneuvosto.fi/en/information-on-coronavirus>

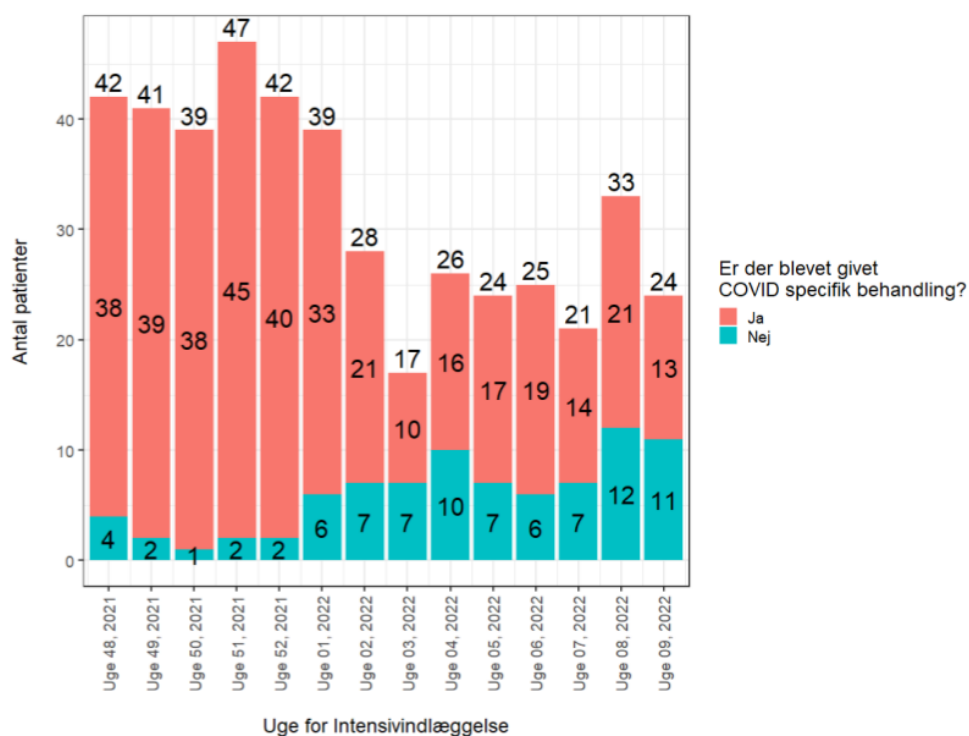
rapporteres om fallende smittetall i alle regionene.<sup>8</sup> Forekomsten av smitte er fallende i alle aldersgrupper, og er nå høyest blant personer i alderen 50-69 år. Av covid-19 relaterte sykehusinnleggelser er insidensen høyest i de tre aldersgruppene mellom 60 og 89 år (Se figur 13). Covid-19-relaterte intensivinnleggelser er på vei ned (Se figur 14), og antall dødsfall ligger stabilt. Dette gjelder også for smitte og dødsfall blant sykehjemsbeboere. I Sverige har testkravet endret seg, men man ser samtidig en nedgang i antall sykehusinnleggelser med covid-19, innlagte på intensiv og dødsfall den siste måneden.<sup>9</sup>



Figur 13. Covid-19: Ukentlig antall nyinnlagte fordelt på aldersgrupper. Kilde: Statens seruminstitutt, Danmark<sup>1</sup>

<sup>8</sup> Statens Serum Institut. (2022). Covid-19 – Danmark /regionalt. <https://experience.arcgis.com/experience/9824b03b114244348ef0b10f69f490b4>

<sup>9</sup> Svenska Intensivvårdsregistret. (2022). COVID-19 i svensk intensivvård. <https://www.icuregswe.org/data--resultat/covid-19-i-svensk-intensivvard/>



**Figur 14.** Covid-19: Antall nye innleggelser på intensiv med SARS-CoV-2 positiv prøve som har mottatt covid-19-spesifikk behandling. Kilde: Statens seruminstitut, Danmark

### Europeiske land utenfor Norden

Økende smittepress i Europa antas å henge sammen med at BA.2-varianten av omikron er noe mer smittsom, økende risiko for reinfeksjon og avtagende immunitet i befolkningen. Flere smittetilfeller blant eldre har medført økende antall sykehusinnleggelser, men i flere land er det vanskelig å skille sykehusinnleggelser på grunn av covid-19 og de hvor SARS-CoV-2 påvises på grunn av rutinetesting.

Det er nå en økning i antall tilfeller rapportert fra land som Frankrike, Tyskland, Østerrike, Nederland og Storbritannia. Alle disse landene åpnet samfunnet på et senere tidspunkt enn Norge. Dette kan ha medført en ny økning i smittetilfeller, og at disse landene vil fortsette å se en økning i sykehusinnleggelser og dødsfall i en periode fremover. Intensivinnleggelser oppgis å være en mer pålitelig indikator for alvorlig sykdom og har vist en nedadgående trend i Europa generelt. Det har vært en lett økning av sykehusinnleggelser i Storbritannia, Østerrike og Nederland, mens det er stabilt i Tyskland og foreløpig nedadgående i Frankrike<sup>11</sup>. Frankrike har kun hatt økning i meldte tilfeller siste to ukene (Se figur 15). I Storbritannia og Nederland er det de eldste aldersgruppene som dominerer sykehusinnleggelsene.<sup>12, 13</sup>

<sup>11</sup> Gouvernement. (2022). Informations Covid-19. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees>

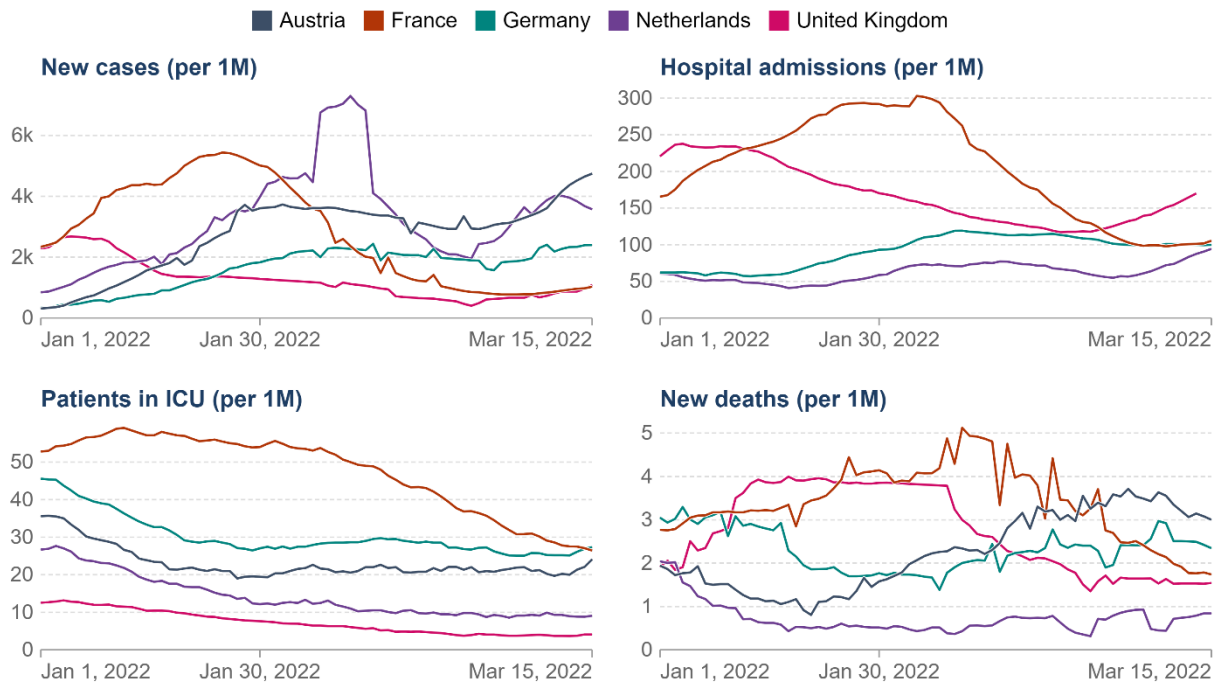
<sup>12</sup> Office for National Statistics. (2022). Coronavirus (COVID-19) latest insights: Hospitals. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronavirus-covid19latestinsights/hospitals#hospital-admissions>

<sup>13</sup> Rijksoverheid. (2022). Coronavirus Dashboard. <https://coronadashboard.government.nl/landelijk/ziekenhuis-opnames>

## Confirmed COVID-19 cases, deaths, hospital admissions, and patients in ICU per million people

Our World in Data

Limited testing and challenges in the attribution of cause of death means the cases and deaths counts may not be accurate.



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data, Official data collated by Our World in Data

CC BY

**Figur 15.** Antall tilfeller nye tilfeller, nye sykehusinnleggelser, inneliggende på intensiv og nye dødsfall av covid-19 i Østerrike, Frankrike, Tyskland, Nederland og Storbritannia per dag per uke fra 1. januar til 15. Mars 2022. Kilde: Our World in Data

## 5 Immunrespons etter vaksinasjon

### Oppsummerende punkter kapittel 5

- Det er ikke etablert hvilket nivå av immunresponser som er nødvendig for å gi tilstrekkelig beskyttelse mot henholdsvis infeksjon og alvorlige sykdomsutfall. Vurderinger av behov for ytterligere doser kan ikke baseres på immunstatus alene.
- Nøytraliserende antistoffer er vist å korrelere med beskyttelse mot infeksjon i alle aldersgrupper, men avtar i løpet av måneder og gir ulik grad av beskyttelse mot de forskjellige virusvariantene.
- Beskyttelse mot alvorlig sykdom og død er primært mediert av cellulær immunitet (B og T hukommelsesceller) som generelt varer vesentlig lenger enn sirkulerende antistoffer. Dette gjelder også eldre.
- Omikron viser stor grad av immunevasjon fra nøytraliserende antistoffer, men gjenkjennes fortsatt godt i alle aldersgrupper av T-celler som er mindre følsomme for mutasjoner.
- Det er lite kunnskap om varighet av immunrespons etter oppfriskningsdoser for eldre. Det generelle bildet er at nøytraliserende antistoffer mot omikron faller etter 1. oppfriskningsdose, men nivået kan re-etableres etter en ny oppfriskningsdose (4. dose). Data fra grunnvaksinering tilsier at cellulære responser også hos eldre varer lenger enn antistoffer etter oppfriskning.
- Oppfriskningsdose bør gis minst 4 måneder etter siste vaksinedose for å oppnå best mulig immunrespons.
- Det er ingen holdepunkter for at gjentatte vaksinerings med mRNA-vaksinene kan føre til en nedsatt immunrespons (hyporesponsivitet).
- Andelen av immunsupprimerte som får en påvisbar antistoffrespons øker med økende antall doser. Det foreligger lite data på immunresponser etter 2. oppfriskningsdose (5. dose), men det er sannsynlig at en slik dose vil kunne være gunstig for enkelte pasienter.
- Immunsupprimerte personer kan ha ulike immundefekter, og responsnivået for hver enkelt dose varierer mye mellom personer.

Immunresponsen mot koronaviruset er kompleks og består av mange ulike mekanismer som virker beskyttende på ulike måter. Forenklet kan man si at nøytraliserende antistoffer beskytter mot at infeksjonen etableres i kroppen, mens cellulære immunresponser (T-celler) hovedsakelig beskytter mot alvorlig sykdom og død etter at en infeksjon er etablert. Denne distinksjonen er viktig for bruken av immunstatus som grunnlag for å vurdere beskyttelse over tid. Det betyr at selv om antistoffnivåer etter hvert blir redusert til under et nivå som beskytter mot infeksjon, kan beskyttelsen mot alvorlig sykdom og død fortsatt være til stede hvis cellulære responser opprettholdes. Tidsforløpet for avtagende immunrespons og redusert beskyttelse etter vaksinasjon vil kunne påvirkes av forhold som alder, immunstatus og generell helsetilstand.

Nivået av nøytraliserende antistoffer mot spike-proteinet er vist å korrelere med graden av beskyttelse mot SARS-CoV-2 infeksjon.<sup>14</sup> Det er imidlertid ikke etablert noe eksakt kvantitativt korrelat til beskyttelse som definerer hvilket nivå av slike antistoffer (terskelverdi) som må være til stede for å oppnå beskyttelse mot infeksjon. T-cellerresponser er mer komplisert å måle, og et kvantitativt korrelat til beskyttelse mangler også for denne delen av immunresponsen. Nivået av immunresponser som er påkrevet for å oppnå beskyttelse vil dessuten påvirkes av hvilken virusvariant man eksponeres for.

<sup>14</sup> Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A., ... Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. 27(7), 1205-1211. [10.1038/s41591-021-01377-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8)

Mangel på definerte korrelater til beskyttelse både for antistoffer og T-celler gjør det derfor vanskelig å vurdere behovet for oppfriskningsdoser kun basert på immunstatus. Vurdering av oppfriskningsdoser må derfor også baseres på effekt data og overvåking av den epidemiologiske situasjonen, inkludert gjennombruddsinfeksjoner.

En eventuell boosterdose for deler av befolkning eller spesielt utsatte grupper kan være aktuelt enten grunnet aldersbetinget eller sykdomsbetinget svekket immunitet, eller fordi viruset har endret seg såpass fra den opprinnelige villtypen at den vaksineinduserte immuniteten av den grunn ikke lenger gir tilfredsstillende beskyttelse. En kombinasjon av naturlig fallende immunitet over tid («waning») og endret virus vil kunne ha en additiv effekt som øker risikoen for gjennombrudds-infeksjon. Virusvarianten som dominerer nå, omikron, er radikalt forskjellig fra tidligere varianter og i forhold til vaksineantigenene, noe som medfører at gjennombruddsinfeksjoner nå forekommer meget hyppig. Det observeres slike infeksjoner med omikron bare få uker etter boostervaksinasjon med 3. dose, og (re-)infeksjoner med omikron kan også opptre få uker etter gjennomgått infeksjon med delta.

Omikron ble raskt etter oppdagelsen inndelt videre i flere undertyper, hvorav BA.1 og BA.2 ser ut til å være de viktigste. I Norge dominerte BA.1 initialt etter at omikron ble oppdaget i desember 2021, men andelen BA.2 har økt raskt de siste månedene og dette er nå den dominerende varianten. BA.2 har større spredningsevne enn BA.1, men det ser ikke ut til at BA.2 gir mer alvorlig sykdom blant de som har immunitet gjennom vaksinasjon eller tidligere gjennomgått infeksjon. Vaksineeffekt mot symptomatisk sykdom ser ut til å være tilsvarende for BA.1 som BA.2, basert på beregninger fra Storbritannia.<sup>15</sup>

Det er velkjent at personer med gjennomgått covid-19 som senere blir vaksinert får høyere nivåer av nøytraliserende antistoffer mot spike-proteinet enn de som kun er vaksinert eller har gjennomgått infeksjon. Denne «superimmuniteten» kalles for hybridimmunitet og det er vist at man også får en bredere immunrespons; det vil si beskyttende immunitet mot et bredere spekter av virusvarianter. Det er også vist at gjennombruddsinfeksjoner etter vaksinasjon gir hybridimmunitet og bredere immunrespons, inkludert bedre respons mot omikron, selv om dette er mindre dokumentert.<sup>16, 17, 18</sup> Reinfeksjon med omikron BA.2 etter nylig gjennomgått infeksjon med BA.1, eller omvendt, er i det siste blitt rapportert.<sup>19,20</sup> Foreløpig ser dette ut til å være et fenomen som opptrer sjelden og primært hos uvaksinerte, og som ikke gir opphav til alvorlig sykdom.

## 5.1 Immunresponser hos eldre (65 år og eldre)

Immunsystemet endrer seg med økende alder som en naturlig del av aldringsprosessen. Evnen til å svare med en optimal immunrespons på ulike infeksjoner svekkes med alderen, noe som også gjelder

---

<sup>15</sup> UK Health Security Agency. (2022). COVID-19 vaccine surveillance report. [COVID-19 vaccine surveillance report, 10.03.22](#)

<sup>16</sup> Bates, T. A., McBride, S. K., Leier, H. C., Guzman, G., Lyski, Z. L., Schoen, D., ... Tafess, F. G (2022). Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Science Immunology*. 7(68). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abn8014>

<sup>17</sup> Walls, A. C., Sprouse, K. R., Bowen, J. E., Joshi, A., Franko, N., Navarro, M. J., ... Veessler, D. (2022). SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad, and durable neutralizing antibody responses. *CellPress*. 185(5), 872-880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.011>

<sup>18</sup> Wratil, P. R., Stern, M., Priller, A., Willmann, A., Almanzar, G., Vogel, E., ...Protzer, U. (2022). Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. *Nature Medicine*, 28, 496-503. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01715-4>

<sup>19</sup> Stegger, M., Edslev, S. M., Sieber, R. N., Ingham, A. C., Ng, K. L., Tang, M-H. E., ... Rasmussen, M. (2022). Occurrence and significance of Omicron BA.1 infection followed by BA.2 reinfection. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.19.22271112>

<sup>20</sup> Chemaitelly, H., Ayoub, H. H., Coyle, P., Tang, P., Yassine, H. M., Al-Khatib, H. A., ... Abu-Raddad, L. J. (2022). Protection of Omicron sub-lineage infection against reinfection with another Omicron sub-lineage. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.24.22271440>



evnen til å respondere hensiktsmessig på vaksiner. Dette er også vist for vaksinasjon med mRNA-vaksiner. Kvantitering av funksjonelle antistoffer etter vaksinasjon med Comirnaty (BioNTech/Pfizer) og Spikevax (Moderna) har vist at nivået for alle tidspunkter frem til seks måneder etter grunnvaksinering var lavere med økende alder.<sup>21, 22, 23</sup> Data fra disse og andre studier<sup>24, 25</sup> indikerer også at eldre får et noe lavere nivå av både antistoffer og cellulære responser enn yngre etter mRNA-vaksinering som faller med tiden («waning») og som sannsynligvis medfører redusert immunitet på et tidligere tidspunkt sammenliknet med yngre aldersgrupper. Dette samsvarer også med rapporter om redusert beskyttelse mot infeksjon over tid for eldre aldersgrupper.

Både redusert vaksinerespons og det faktum at alder i seg selv er en risikofaktor for alvorlig forløp av Covid-19 underbygger behovet for å vurdere oppfriskningsdoser til eldre. Oppfriskningsdoser bidrar generelt til reetablering av avtagende antistoffnivåer, men gir også en bredere spesifisitet på antistoffene som i praksis kan bety bedre beskyttelse mot andre virusvarianter. Denne viktige effekten har kommet tydelig fram i form av økt antistoffnøytralisasjon og beskyttelse mot omikronvarianten etter 3. dose (1. oppfriskningsdose).

Viktige spørsmål for vurdering av 2. oppfriskningsdose blir i hvilken grad immunresponser og beskyttelse faller over tid etter 1. oppfriskningsdose og i hvilken grad en 2. oppfriskningsdose kan reetablere den nødvendige immuniteten.

### *Immunrespons etter 1. oppfriskningsdose*

Det foreligger noe informasjon om avtagende immunresponser etter 1. oppfriskningsdose med mRNA-vaksine, men lite for de eldste aldersgruppene. En studie (ikke fagfellevurdert) med deltakere i alderen 18-65 år viser at antistoffnivåer og deres evne til å nøytralisere omikron varer i minst tre måneder etter 1. oppfriskningsdose (3. dose) med Comirnaty, som tilsvarer samme nivå som maksimalrespons to uker etter denne dosen. Forekomsten av T-celler med hukommelsesevne som gjenkjenner S-proteinet var heller ikke signifikant redusert på dette tidspunktet. Observasjonstiden i denne studien er kort, og studien informerer dermed ikke nok om varigheten av immunresponser etter 1. oppfriskningsdose (3. dose).<sup>26</sup>

En studie (ikke fagfellevurdert) med eldre deltakere (medianalder 82 år) målte nøytraliserende antistoffer mot wuhan, delta og omikron fra og med 2. dose Comirnaty til fire måneder etter 1. oppfriskningsdose (3. dose). Oppfriskningsdosen resulterte i en stor økning (50-fold) i nøytraliserende antistoffer for wuhan og delta sammenliknet med rett før oppfriskning, mens nøytralisasjon mot omikron ble påvist i 89 % av deltakerne etter oppfriskningsdose. Nivået av nøytraliserende antistoffer målt mot alle virusvariantene falt imidlertid 2-3-fold i løpet av observasjonstiden på fire måneder etter

<sup>21</sup> 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*. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100208>

<sup>22</sup> Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Adamson, A., ... Peterson, P. (2021). Declined antibody responses to COVID-19 mRNA vaccine within first three months. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.19.21255714>

<sup>23</sup> Shrotri, M., Navaratnam, A., Vincent Nguyen, V., Byrne, T., Geismar, C., Fragaszy, E., ... Aldridge, R. W. (2021). Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *The Lancet*, 398(10298), 385-387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01642-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01642-1)

<sup>24</sup> 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. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03739-1>

<sup>25</sup> 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*. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100208>

<sup>26</sup> Naaber, P., Tserel, L., Kangro, K., Sepp, E., Jürjenson, V., Haljasmägi, L., ... Peterson, P. (2022). Protective antibodies and T cell responses to Omicron variant three months after the booster dose of BNT162b2 vaccine. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.03.04.22271890>

oppfriskningsdosen. De fleste deltakerne (81 %) hadde likevel målbare nivåer av nøytralisasjon mot omikronvarianten 4 måneder etter 3. dose. Halveringstider for nøytraliserende aktivitet ble estimert til 52, 64 og 41 dager for wuhan, delta og omikron. Observasjonstiden i denne studien var heller ikke lang nok til å informere tilstrekkelig om varigheten av immunresponser etter 1. oppfriskningsdose (3. dose) for eldre, men resultatene indikerer likevel at nivået av nøytraliserende antistoffer for alle varianter faller betydelig i løpet av få måneder.<sup>27</sup> Disse studiene samsvarer med at beskyttelseeffekt mot infeksjon med omikron avtar kun få måneder etter 3. dose.<sup>28</sup>

### *Immunresponser etter 2. oppfriskningsdose*

Det er få studier av immunresponser og varighet av disse etter 2. oppfriskningsdose. En nylig studie av helsearbeidere (ikke eldre) fra Israel med både Comirnaty og Spikevax som målte immunresponser etter 2. oppfriskningsdose (4. dose) viser at nivået av IgG og nøytraliserende antistoffer mot omikron økte 8-10 ganger for begge mRNA-vaksinene (til samme som toppnivå etter 3. dose).<sup>29</sup> Andelen deltakere som responderte med INF-g sekresjon fra T-celler økte beskjedent for begge vaksinene etter 2. oppfriskningsdose, mens nivået av antall cytokinproduserende celler kun økte etter vaksinering med Spikevax (3-fold). Sammenliknet med resultater fra 1. oppfriskningsdose tilsier dette at både nivået av nøytraliserende antistoffer og T-celler etter 2. oppfriskningsdose øker til omtrent samme nivå som etter den første når det gjelder maksimal respons (1-2 uker etter vaksinering). Det foreligger imidlertid ikke data på hvor lenge disse responsene varer etter 2. oppfriskningsdose.

Det generelle erfaringsgrunnlaget etter få studier med 2. oppfriskningsdose mRNA-vaksiner er at antistoffnivåer kan komme tilbake til omtrent samme nivå som etter første oppfriskningsdose. Disse resultatene har blitt tolket som om man når et tak for immunresponser og beskyttelse etter tre doser (grunnvaksinering og en oppfriskningsdose) og at ytterligere oppfriskningsdoser kun gjenoppretter den immuniteten som naturlig tapes over tid («waning»). I den grad et fall i sirkulerende antistoffer også betyr redusert beskyttelse mot infeksjon, bør slike data inngå som en del av vurderingen. Det er imidlertid flere andre immunparametre som også bidrar til beskyttelse både mot infeksjon (B-hukommelsesceller som raskt kan produsere antistoffer) og alvorlig sykdom (T-effektor-celler som dreper virusinfiserte celler) som vanligvis ikke måles i kliniske studier. Det betyr at tilgjengelige immunresponsdata ikke gir et komplett eller ideelt grunnlag for å vurdere oppfriskningsdoser, men at dette primært må gjøres basert på data om sykdomsbyrde og effekt etter vaksinasjon, hvor beskyttelse mot alvorlig sykdom bør vektes mest.

Når det gjelder varighet av cellulær immunitet hos eldre, som beskytter mot alvorlig forløp, kan vi også bygge på data fra studier som følger immunresponsen over tid etter grunnvaksinering (2 doser). En spansk studie viste gode cellulære immunresponser i både yngre og eldre aldersgrupper 8 måneder etter 2. dose med mRNA vaksiner (Comirnaty).<sup>30</sup> Moderna fant i sine kliniske studier med Spikevax ingen reduserte T celle responser hos friske eldre (< 70 år) sammenliknet med yngre (18-55 år) 7 måneder

<sup>27</sup> Vanshylla, K., Tober-Lau, P., Gruell, H., Münn, F., Eggeling, R., Pfeifer, N., ... Klein, F. (2022). Durability of Omicron-neutralizing serum activity following mRNA booster immunization in elderly individuals. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.02.22270302>

<sup>28</sup> Patalon, T., Saciuk, Y., Peretz, A., Perez, G., Lurie, Y., Maor, Y. & Gazit, S. (2022). Waning Effectiveness of the Third Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.25.22271494>

<sup>29</sup> Regev-Yochay, G., Gonen, T., Gilboa, M., Mandelboim, M., Indenbaum, V., Amit, S., ... Lustig, Y. (2022). 4th Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.15.22270948>

<sup>30</sup> Lozano-Rodríguez, R., Valentín-Quiroga, J., Avendaño-Ortiz, J., Martín-Quirós, A., Pascual-Iglesias, A., Terrón-Arcos, V., ... López-Collazo, E. (2021). Cellular and humoral functional responses after BNT162b2 mRNA vaccination differ longitudinally between naive and subjects recovered from COVID-19. *Cell Reports*. 38(2). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110235>

etter grunnvaksinasjon.<sup>31</sup> Det er holdepunkter for at cellulære immunresponser generelt varer vesentlig lenger enn 6 måneder hos eldre, og at dette sannsynligvis også gjelder for oppfriskningsdoser.

## 5.2 Immunresponser hos de med alvorlig svekket immunforsvar

Pasienter med alvorlig svekket immunforsvar grunnet sykdom eller bruk av immundempende medikamenter har vesentlig større risiko for alvorlig forløp og død ved covid-19 sykdom enn generell befolkning.<sup>32</sup> De har også generelt sett dårligere respons på vaksiner sammenliknet med friske personer og trenger ofte flere vaksinedoser for å oppnå en immunrespons. Dette gjelder også ved koronavaksinasjon der vaksineresponsen vil avhenge av type og grad av immunsvekkelse. Immunsupprimerte pasienter er en svært heterogen gruppe der graden av immunsuppresjon og dermed immunrespons etter vaksinasjon vil være svært varierende. I tillegg vil det være store individuelle forskjeller innen hver enkelt pasientgruppe. Det er vanligvis antistoffresponser som måles for å vurdere vaksinerespons og ikke cellulær immunitet. T-celler antas å være viktig for beskyttelse mot alvorlig sykdom. Dette innebærer at pasienter med ingen eller lave antistoffnivåer etter vaksinasjon likevel kan ha effekt av vaksinasjon ved at vaksinen induserer T-celleresponser (hos de pasientene som ikke har alvorlige T-celledefekter). Det er for eksempel vist i flere studier, blant annet to fra Norge, at kreftpasienter og pasienter med autoimmune sykdommer som behandles med medikamenter som «slår ut» B-cellene (rituximab) og dermed antistoffproduksjonen, kan ha svært gode T-celle responser.<sup>33,34</sup>

Det er nylig publisert en systematisk gjennomgang av publikasjoner om vaksinasjon av immunsupprimerte personer, med utgangspunkt i 82 fagfelleverderte publikasjoner fra 1. desember 2020 til 5. november 2021, hvorav 77 studier omfattet pasienter vaksinert med mRNA-vaksiner.<sup>35</sup> Intervall mellom dosene ble ikke sett på, og ulike intervall i studier kan ha påvirket utfallene som ble observert. Det ble ikke funnet noen studier som direkte sammenlignet utfall som asymptomatisk eller symptomatisk infeksjon, sykehusinnleggelse eller intensivbehandling mellom immunfriske og immunsupprimerte, slik at det kun var mulig å vurdere vaksineeffekt på immunrespons. Intervall mellom dosene ble ikke sett på, og ulike intervall i studier kan ha påvirket utfallene som ble observert.

Utfall ble målt som risk ratio, der lavere risk ratio tyder på lavere vaksinerespons hos immunsupprimerte grupper sammenlignet med immunfriske, se tabell 8. Lavest sannsynlighet for vaksinerespons etter både 1. og 2. dose ble sett i gruppen med organtransplanterte pasienter. Pasienter med hiv-infeksjon hadde samme sannsynlighet for å få vaksinerespons som immunfriske, både etter 1. og 2. dose.

---

<sup>31</sup> Mateus, J., Dan, J. M., Zhang, Z., Moderbacher, C. R., Lammers, M., Goodwin, B., ... Weiskopf, D. (2021). Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells. *Science*, 374(6566). <https://doi.org/10.1126/science.abj9853>

<sup>32</sup> Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584, 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

<sup>33</sup> Riise, J., Meyer, S., Blaas, I., Chopra, A., Tran, T.T., Delic-Sarac, M., ... Kolstad A. (2022). Rituximab-treated lymphoma patients develop strong CD8 T-cell responses following COVID-19 vaccination. *British Journal of Haematology*. <https://doi.org/10.1111/bjh.18149>

<sup>34</sup> Jyssum, I., Kared, H., Tran, T. T., Tveter, A. T., Provan, S. A., Sexton, J., ... Goll, G. L. (2022). Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 4(3), 177-187. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00394-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00394-5)

<sup>35</sup> Lee, A. R. Y. B., Wong, S. Y., Chai, L. Y. A., Lee, S. C., Lee, M. X., Muthiah, M. D., ... Chan, Y. H. (2022). Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 376. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068632>

Tabell 8. Risikoratio per sykdomskategori

Sykdomskategori	Risk ratio etter 1. vaksinedose	Risk ratio etter 2. vaksinedose
Organtransplantasjon	0,06 (95 % KI 0,04 - 0,09)	0,39 (95 % KI 0,32 – 0,46)
Hematologisk kreft	0,40 (95 % KI 0,32 - 0,50)	0,63 (95 % KI 0,57 – 0,69)
Immunmediert inflammatoriske lidelser på immunsupprimerende behandling	0,53 (95 % KI 0,39 - 0,71)	0,75 (95 % KI 0,69 – 0,82)
Solide kreftsvulster	0,55 (95 % KI 0,46-0,65)	0,90 (95 % KI 0,88 – 0,93)
Hiv-infeksjon	-1,06 (95 % KI 0,74 - 1,54)	1,00 (95 % KI 0,98 – 1,01)

Det ble også gjort analyser for subgrupper innenfor de ulike pasientkategoriene der det var egne studier på enkeltsykdommer, for å se om enkelte diagnosegrupper skilte seg ut.

- Blant **organtransplanterte** var det lavest risk ratio for vaksinerespons blant hjertetransplanterte (risk ratio 0,16) etterfulgt av lungetransplanterte (risk ratio 0,25), nyretransplanterte (risk ratio 0,34) og levertransplanterte (risk ratio 0,66). Subgruppeeffekten var signifikant ( $P > 0.001$ ).
- Blant pasienter med **hematologisk kreft** var det lavest risk ratio hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (risk ratio 0,54) etterfulgt av myelomatose (risk ratio 0,59) og stamcelletransplantasjon (risk ratio 0,75). Subgruppeeffekten var signifikant ( $P = 0,01$ ).
- Blant pasienter med **immunmediert inflammatoriske lidelser** var det lavest risk ratio hos pasienter med multippel sklerose (risk ratio 0,50) etterfulgt av reumatoid artritt (risk ratio 0,83) og inflammatorisk tarmsykdom (risk ratio 0,97). Subgruppeeffekten var signifikant ( $P < 0.001$ ).

Noen studier så på ulike behandlingsregimer, der enkelte biologiske legemidler og cellegift kan ha betydelig påvirkning på vaksineresponsen. For biologiske legemidler ble det sett dårligere respons blant annet hos pasienter på Fingolimod, Ocrealizumab, Rituximab og Infliximab. Konvensjonell cellegift ga lavere vaksinerespons enn de som fikk målrettet immunterapi (target immunterapi og sjekkpunktinhibitorer). Forfatterne konkluderer med at immunsupprimerte pasienter i all hovedsak har dårligere vaksinerespons enn immunfriske, særlig gjelder dette organtransplanterte pasienter. 2. vaksinedose ga konsistent bedre vaksinerespons.

### Immunresponser etter 3. vaksinedose

Det er vist i en rekke studier at enkelte immunsupprimerte pasienter kan ha god nytte av tre eller flere doser som del av en grunnvaksinasjon. En 3. dose mRNA- vaksine gitt 1-3 måneder etter 2. dose viser at av de pasientene som hadde svært lave eller ikke-målbare antistoffer etter 2. dose, får typisk 20-50

% antistoffer etter 3. dose.<sup>36</sup> Siden det ikke foreligger noe definert antistoffnivå som korrelerer med beskyttelse, kan ikke antistoffmålinger alene avgjøre behovet for ytterlige doser hos immunsupprimerte.

I den systematiske oversiktsartikkelen nevnt over, hadde 11 studier informasjon om immunrespons etter 3.vaksinedose til immunsupprimerte.<sup>37</sup> Studiene omhandlet hovedsakelig vaksinasjon av organtransplanterte pasienter (8 av 11 studier). Studiene viser at 3. dose kan øke sannsynlighet for vaksinerespons og serokonversjon hos de som ikke hadde påvisbare eller svært lave antistoffer etter 2. dose, men i varierende grad. Responsen var avhengig av type organtransplantasjon som det også ble sett i subgruppeanalysene for primærvaksinasjon. Organtransplanterte som må bruke immundempende behandling resten av livet er en særlig utsatt gruppe for alvorlig covid-19 forløp og for redusert effekt av covid-19 vaksiner.

En oversiktsartikkel som omhandler 23 studier i mer enn 1700 immunsupprimerte individer (organtransplanterte, dialysepasienter, kreftpasienter) viser immunresponser etter en 3. dose gitt 1-3 måneder etter 2. dose.<sup>38</sup> De inkluderte studiene viser klar tendens til at en del av de som ikke tidligere hadde fått en antistoffrespons, får det etter 3. dose. I tillegg økte antistoffnivåene hos de som allerede hadde en antistoffrespons etter to doser.

#### *Immunresponser etter 4. vaksinedose*

Det foreligger svært lite publiserte data på immunresponser hos immunsupprimerte etter fire vaksinedoser og det meste er kun publisert som "pre-prints" (ikke-fagfelleverdert). Det foreligger ikke data på immunresponser mot omikron etter 4. dose.

En fransk studie viser en økning i nøytraliserende antistoffer etter 4. dose Spikevax mot deltavarianten hos nyretransplanterte som hadde svake antistoffnivåer etter tre doser.<sup>39</sup> En økning i anti-Spike antistoffer etter 4. dose ble vist for organtransplanterte i en liten amerikansk studie.<sup>40</sup> I begge disse studiene er 4. dose gitt 1-2 måneder etter 3. dose.

#### *Immunresponser etter 5. vaksinedose*

Det foreligger én studie hvor det er gitt 5 doser til organtransplanterte pasienter med immundempende behandling (n = 18). Flertallet av deltakerne mottok 5 doser mRNA vaksine, mens

<sup>36</sup> WHO. (2021). Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-immunocompromised-persons](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-immunocompromised-persons)

<sup>37</sup> Lee, A. R. Y. B., Wong, S. Y., Chai, L. Y. A., Lee, S. C., Lee, M. X., Muthiah, M. D., ... Chan, Y. H. (2022). Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis *BMJ*, 376, 068632. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068632>

<sup>38</sup> Parker, E. P. K., Desai, S., Marti, M., Nohynek, H., Kaslow, D.C., Kochhar, S., ... Wilder-Smith, A. (2022). Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. *The Lancet*, 10(3), 326-328. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00593-3](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00593-3)

<sup>39</sup> Benotmane, I., Bruel, T., Planas, D., Fafi-Kremer, S., Schwartz, O. & Caillard, S. (2022). A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the delta variant in kidney transplant recipients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.11.25.21266704>

<sup>40</sup> Alejo, J. L., Mitchell, J., Chiang, T. P., Abedon, A. T., Boyarsky, B. J., Avery, R. K., ... Werbel, W. A. (2021). Antibody Response to a Fourth Dose of a SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Transplantation*, 105(12), 280-281. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003934>

en hadde fått kombinasjon av mRNA og adenovirusvektor vaksine (Janssen). Målinger av RBD S-protein bindende antistoffer viste en markant stigning fra 4. til 5. dose. Studien indikerer at denne gruppen pasienter, inkludert de med svake responser etter flere doser, kan profittere på en 5. dose vaksine.<sup>41</sup>

### 5.3 Kan det bli for mange eller for tette oppfriskningsdoser?

#### *Hyporesponsivitet*

Immunologisk hyporesponsivitet er en form for immunologisk toleranse der en ser en nedsatt immunrespons etter gjentatte doser med samme vaksine. Hyporesponsivitet er tidligere kun observert for rene polysakkaridvaksiner mot meningokokk- og pneumokokksykdom og i enkelte tilfeller med konjugerte vaksiner der kapselpolysakkarid fra disse bakteriene er kjemisk koplet til et protein (konjugatvaksiner).<sup>42</sup> Den eksakte mekanismen for dette er ikke klarlagt.

Alle koronavaksiner som er godkjent i Norge baserer seg på at vaksine-antigener blir presentert i form av proteiner til immunsystemet. Hyporesponsivitet har aldri vært vist for proteinvaksiner og det foreligger ikke data som indikerer at dette kan oppstå ved å gi ytterligere doser med dagens koronavaksiner. Studier av antistoffresponser etter oppfriskningsdose med mRNA-vaksiner viser minst like gode antistoffresponser som etter tidligere doser og ingen tegn til hyporesponsivitet. Det er derfor lite sannsynlig at dette er et problem ved ytterligere doser med mRNA-vaksine.

#### *Intervall mellom doser*

Det som ser ut til å ha betydning for immunresponsen ved oppfriskningsdoser er intervallet mellom dosene. Et for kort intervall vil kunne gi en suboptimal immunrespons. I de kliniske studiene som lå til grunn for bruk av mRNA-vaksinene som oppfriskningsdose, har intervallet mellom grunnvaksinasjon og oppfriskning variert fra 5 måneder til over 11 måneder.<sup>43, 44</sup> Det er også relativt stor erfaring med bruk av kortere intervall enn 6 måneder fra Israel, og Intervall ned til 3 måneder er også vist å gi god immunrespons i kliniske studier i USA<sup>45</sup> og Storbritannia<sup>46</sup>, men resultatene er ikke koblet til klinisk effekt. Det foreligger ikke data som understøtter et definert optimalt intervall mellom 2 oppfriskningsdoser, men erfaringer fra andre vaksiner og fra et immunologisk perspektiv tilsier at et intervall på minimum 4 måneder gir nok tid for modning av immunresponsen for å få god effekt av oppfriskningsdosen.<sup>47</sup> Samtidig vil lenger intervall mellom dosene kunne være viktig for varighet av beskyttelsen.

<sup>41</sup> Abedon, A. T., Teles, M S., Alejo, J. L., Kim, J. D., Mitchell, J., Chiang, T. P.Y., ... Werbel, W. A. (2022). Improved Antibody Response After a Fifth Dose of a SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004092>

<sup>42</sup> Poolman, J. & Borrow, R. (2011). Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 10(3), 307-322. <https://doi.org/10.1586/erv.11.8>

<sup>43</sup> Falsey, A., Frenck, R. W., Walsh, E. E., Kitchen, N., Absalon, J., Lockhart, S., ... Gruber, W. C. (2021) SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113468>

<sup>44</sup> Choi, A., Koch, M., Wu, K., Chu, L., Ma, L., Hill, A., ... Edwards, D. K. (2021). Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nature Medicine*, 27, 2025-2031. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01527-y>

<sup>45</sup> Atmar, R. L., Lyke, K. E., Deming, M. E., Jackson, L. A., Branche, A. R., Sahly, H. M., ... Beigel, J. H. (2021). Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations - Preliminary Report. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>

<sup>46</sup> Munro, A. P. S., Janani, L., Cornelius, V., Aley, P. K., Babbage, G., Baxter, D., ... Liu, X. (2021). Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 398(10318), 2258-2276. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3)

<sup>47</sup> Siegrist, C-A. Vaccine Immunology. [https://www.who.int/immunization/documents/Elsevier\\_Vaccine\\_immunology.pdf](https://www.who.int/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf)



Et vanlig mønster er at nøytraliserende antistoffer faller i nivå over tid mellom hver dose som gis, og at disse nivåene kan re-etableres med en oppfriskningsdose. Beskyttelsesgraden mot infeksjon basert på rask effekt av sirkulerende antistoffer ser ut til å samsvare med dette så fremt virusvarianten er den samme eller ikke endrer seg vesentlig. Det foreligger imidlertid også andre immunfunksjoner som bidrar til beskyttelse både mot covid-19 infeksjon (B-hukommelsesceller som raskt kan produsere nye antistoffer) og alvorlig sykdomsforløp (T-hukommelsesceller og effektor-celler som dreper virusinfiserte celler). Selv om kunnskapen om disse hukommelsesresponsene er noe mangelfulle i forbindelse med mRNA-vaksinering, er det grunn til å tro at slike responser varer betydelig lenger enn sirkulerende antistoffer. Det betyr at beskyttelse mot alvorlig sykdomsforløp og død sannsynligvis foreligger i et lengre tidsperspektiv enn de tidsintervallene som så langt er undersøkt med hensyn på fallende antistoffer (+/- seks måneder). Vi vet også at T-celler som spiller en nøkkelrolle i denne sammenhengen i liten grad påvirkes av mutasjoner, noe som fører til at beskyttelse mot alvorlig forløp og død fortsatt er intakt selv om vi får nye varianter av viruset. Det er med andre ord flere andre immun-parametre enn sirkulerende antistoffer som spiller en viktig rolle for varighet av beskyttelse. Dette er perspektiver som også bør legges til grunn i vurderingen av hvor ofte det er nødvendig og tilrådelig å innføre oppfriskningsdoser.

## 6 Effekt etter vaksinasjon

### Oppsummerende punkter kapittel 6

- Vaksinebeskyttelsen er lavere mot omikron enn mot deltavarianten, særlig hva gjelder beskyttelse mot infeksjon.
- Vaksinebeskyttelse mot omikroninfeksjon faller allerede uker til måneder etter 1. oppfriskningsdose. Økt beskyttelse mot infeksjon med omikronvarianten etter 2. oppfriskningsdose er trolig også kortvarig.
- Vaksinebeskyttelse mot alvorlig sykdom i den generelle befolkningen er høy kort tid etter vaksinasjon med 1.oppfriskningsdose, uavhengig av virusvariant. Varighet av beskyttelse er ikke etablert pga. kort oppfølgingstid. Beskyttelsen avtar minimalt de første 2-3 månedene etter vaksinasjon, også blant eldre over 65 år.
- Data fra Israel viser at 2. oppfriskningsdose til eldre over 60 år gir noe økt beskyttelse mot infeksjon og alvorlig sykdom med omikron. Oppfølgingstiden er foreløpig kort, og den absolutte risikoreduksjonen er usikker.
- Det er ikke tegn til at det er forskjell i vaksinebeskyttelse mot undervarianter av omikron (BA.1 og BA.2) etter 1. oppfriskningsdose.
- En kombinasjon av vaksinasjon og SARS-CoV-2 infeksjon gir høy beskyttelse mot alvorlig sykdom i den generelle befolkningen.
- Pasienter med alvorlig svekket immunforsvar er en svært heterogen gruppe der enkelte undergrupper vil være dårligere beskyttet enn andre, selv etter vaksinasjon med de dosene som per i dag er anbefalt.
- Det er svært begrenset kunnskap om klinisk beskyttelse blant personer med alvorlig svekket immunforsvar etter vaksinasjon med 3 doser koronavaksine. Det foreligger ingen data om klinisk beskyttelse blant personer med alvorlig svekket immunforsvar etter en 4. eller 5. vaksinedose.
- Én studie utført under omikronperioden antyder at det er mindre forskjell i grad av beskyttelse mot alvorlig sykdom blant alvorlig immunsvakkede og immunfriske enn det som ble observert under deltaperioden.



Observasjonsstudier nevnt i dette kapittelet viser publiserte data for beskyttelse etter vaksinasjon med Comirnaty og Spikevax som er gjort i perioder hvor omikronvarianten (B.1.529) har vært dominerende. Dataene er foreløpige sammenstillinger av internasjonale observasjonsstudier hentet fra en *living systematic reviews* fra John Hopkins/WHO<sup>48</sup> og ECDC<sup>49</sup>.

Vi kjenner ikke til noen randomiserte studier med sammenlikning av beskyttelse etter to versus én oppfriskningsdoser.

## 6.1 Beskyttelse mot infeksjon

Dagens mRNA-vaksiner mot covid-19 er basert på spike-proteinet fra Wuhan-varianten. Vaksinene har vist å beskytte godt mot infeksjon og mild sykdom med de tidligere virusvarianter.

### *Beskyttelse etter 1. oppfriskningsdose*

Studier fra Storbritannia<sup>50</sup>, USA<sup>51</sup>, Canada<sup>52</sup>, Danmark<sup>53</sup>, Skottland<sup>54</sup> og Qatar<sup>55</sup> viser at vaksineeffekt (VE) mot infeksjon både med delta- eller omikronvarianten faller over tid etter grunnvaksinasjon, og at den er betydelig lavere mot omikronvarianten enn tidligere varianter. I en del av studiene er beskyttelsen mot infeksjon med omikronvarianten svært lav eller ikke til stede når det har gått tre - seks md siden 2. dose. Etter oppfriskningsdose gjenopprettes beskyttelsen mot infeksjon med deltavarianten til over 90 %. For omikron er beskyttelsen lavere. Internasjonale observasjonsstudier utført i en periode hvor omikron sirkulerte viser at 2-4 uker etter 1. oppfriskningsdose varierte VE mot bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon i den generelle befolkningen fra 34 % til 72 %. Samlet effektestimert var på 62 % (95 % KI 58-66 %) for Comirnaty, og 67 % (95 % KI 62-72 %) for Spikevax (Se figur 16).

---

<sup>48</sup> International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. *VIEW-hub*. <https://view-hub.org/resources>

<sup>49</sup> ECDC. (2022). Efficacy, effectiveness and safety of EU/EEA-authorized vaccines against COVID-19: living systematic review. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-efficacy-effectiveness-and-safety-vaccines>

<sup>50</sup> UK Health Security Agency. (2022). Covid- 19 vaccine surveillance report- week 10. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1060030/vaccine-surveillance-report-week-10.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1060030/vaccine-surveillance-report-week-10.pdf)

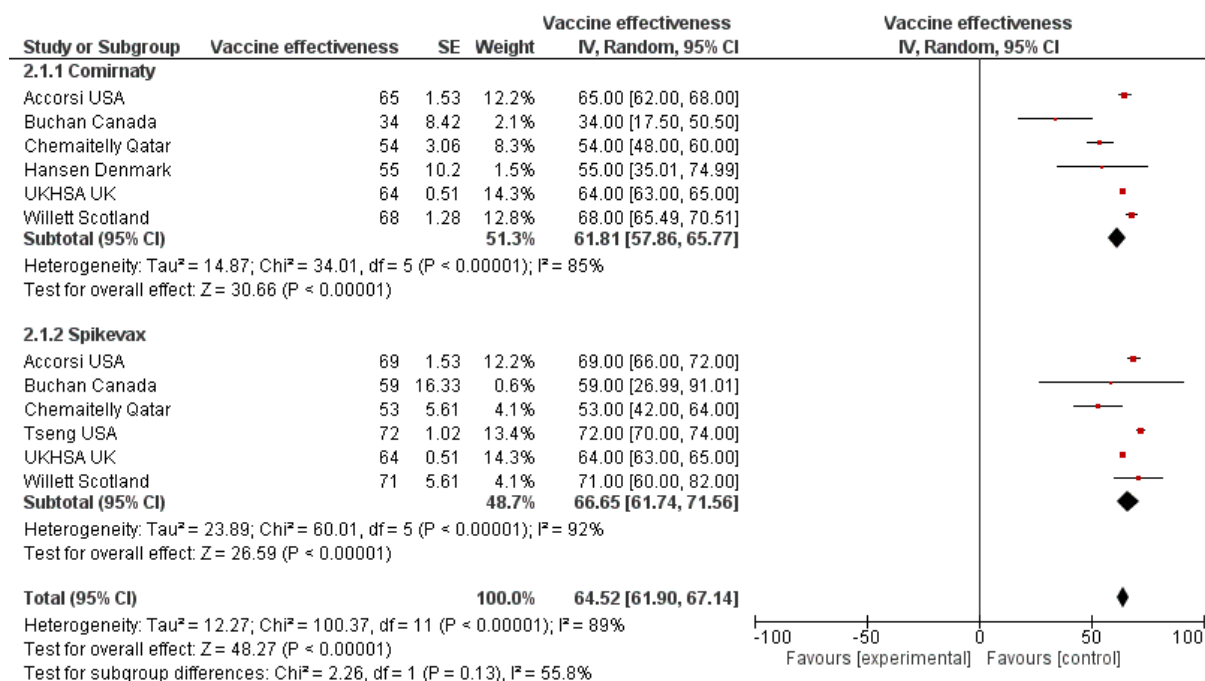
<sup>51</sup> Accorsj, E. K., Britton, A., Fleming-Dutra, K. E., Smith, Z. R., Shang, N., Derado, G., ... Verani, J. R. (2022). Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*. 327(7), 639-651. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0470>

<sup>52</sup> Buchan, S. A., Chung, H., Brown, K. A., Austin, P. C., Fell, D. B., Gubbay, J. B., ... Kwong, J. C. (2022). Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.30.21268565>

<sup>53</sup> Hansen, C. H., Schelde, A. B., Moustsen-Helm, I. R., Emborg, H-D., Krause, T. G., ... Valentiner-Branth, P. (2021). Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.20.21267966>

<sup>54</sup> Willett, B. J., Grove, J., MacLean, O. A., Wilkie, C., Logan, N., De Lorenzo, G., ... Thomson, E. C. (2022). The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.01.03.21268111>

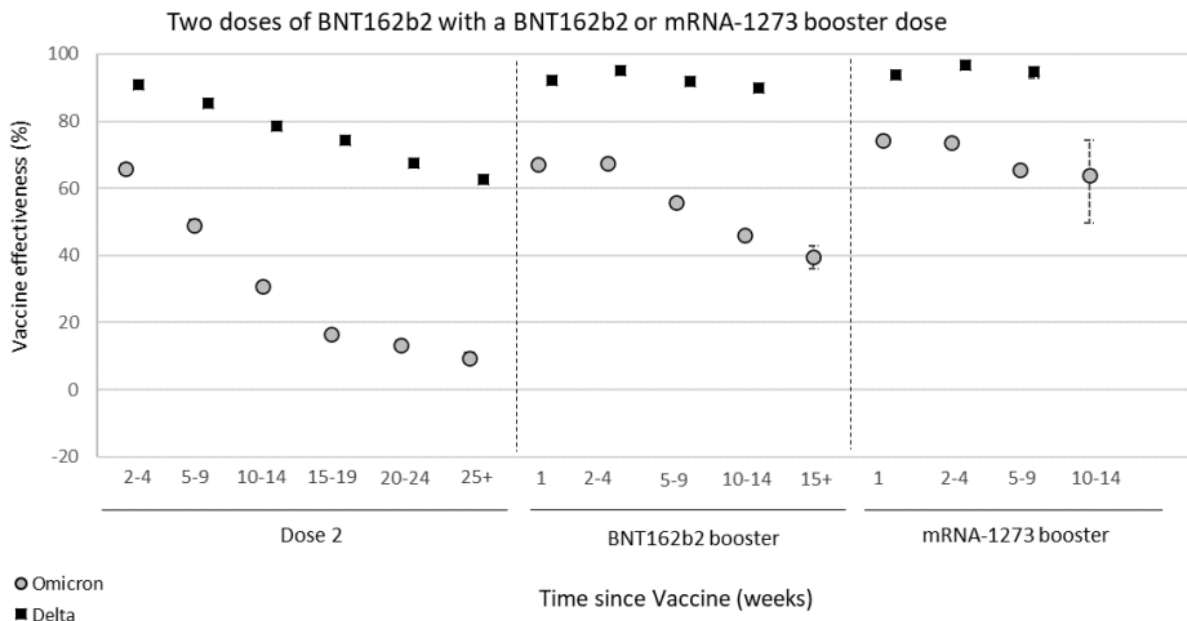
<sup>55</sup> Chemaitelly, H., Ayoub, H. H., AlMukdad, S., Tang, P., Hasan, M. R., Yassine, H. M., ... Abu-Raddad, L. J. (2022). Duration of protection of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 Omicron infection in Qatar. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.07.22270568>



**Figur 16.** Forest plot av VE studier for infeksjon i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor omikronvarianten er dominerende etter vaksinasjon med Comirnaty eller Spikevax som 1. oppfriskningsdose sammenlignet med uvaksinerte. Aktuelle studier er hentet fra en living systematic review fra Johns Hopkins/WHO

Oppfølgingstiden etter 1. oppfriskningsdose er foreløpig kort, men det ser ut til at den økte beskyttelsen mot infeksjon med omikronvarianten etter oppfriskningsdose også er kortvarig. Erfaringer fra Storbritannia<sup>56</sup> viser at beskyttelsen mot symptomatisk sykdom avtar til ned mot 40 % i løpet av tre måneder etter oppfriskningsdose med Comirnaty og ned mot 60 % med Spikevax for de som er grunnvaksinert med to doser Comirnaty (Se figur 17).

<sup>56</sup> UK Health Security Agency. (2022). Covid-19 vaccine surveillance report- week 12. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1063023/Vaccine-surveillance-report-week-12.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1063023/Vaccine-surveillance-report-week-12.pdf)



**Figur 17.** Vaksineeffekt mot symptomatisk sykdom etter grunnvaksinasjon med 2 doser Comirnaty, og etter oppfriskningsdose med Comirnaty eller Spikevax. (Kilde: UK Health Security Agency)

Grunnvaksinerte og de som er vaksinert med oppfriskningsdose, vil kunne bli smittet og smitte videre.

### Beskyttelse etter 2. oppfriskningsdose

Det er foreløpig svært begrenset med data om effekt av ytterligere oppfriskningsdoser. Israel startet vaksinasjon med 4. dose til personer fra 60 år i januar 2022. Foreløpige analyser tyder på at forekomsten av SARS-CoV-2-infeksjon er halvert hos de over 60 år som er vaksinert med 4. dose sammenliknet med de vaksinert med en 3. dose administrert mer enn fire måneder tidligere.<sup>58</sup>

I en nylig publisert kohortstudie blant helsepersonell i Israel var det usikkert om en 4. dose ga effekt mot infeksjon og symptomatisk sykdom de første månedene etter vaksinasjon ved sammenlikning med helsepersonell vaksinert med tre doser.<sup>60</sup>

<sup>58</sup> Bar-On, Y. M., Goldberg Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Amir, O., Freedman, L., ... Milo, R. (2022). Protection by 4<sup>th</sup> dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.01.22270232>

<sup>60</sup> Regev-Yochay, G., Gonen, T., Gilboa, M., Mandelboim, M., Indenbaum, V., Amit, S., ... Lustig, Y. (2022). Supplementary appendix: Efficacy of a fourth dose of Covid-19 mRNA vaccine against omicron. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2202542>

Erfaringen hittil tilsier at beskyttelsen mot infeksjon ved bruk av dagens koronavaksiner er kortvarig, og innebærer at både grunnvaksinerte og de som er vaksinert med oppfriskningsdose, vil kunne bli smittet og smitte videre.

## 6.2 Beskyttelse mot alvorlig sykdom

For omikronvarianten ser det ut til at smittede pasienter har behov for kortere sykehusopphold og i mindre grad behov for intensivbehandling sammenlignet med tidligere virusvarianter. Observasjonsstudier fra Sør-Afrika, Storbritannia og USA viser at også beskyttelsen mot sykehusinnleggelse er noe lavere mot omikron enn mot delta, spesielt når det har gått lang tid etter 2. dose. Flere studier har vist at de som er grunnvaksinert med to doser, over tid får dårligere beskyttelse også mot alvorlig sykdom både med delta- og omikronvariantene. Fallet i beskyttelse mot alvorlig sykdom etter to doser ser ut til å være tydeligst blant eldre over 65 år, men også i noen grad i yngre aldersgrupper (se [oppdrag 49](#)).

### *Beskyttelse etter 1. oppfriskningsdose i den generelle befolkningen*

Vaksinebeskyttelsen mot alvorlig sykdom (sykehusinnleggelse, intensivbehandling og død) ser ut til å være bedre bevart enn beskyttelsen mot infeksjon og uavhengig av virusvariant. Sykehusinnleggelse som utfall er et grovt mål på alvorlig sykdom, og det er viktig å også se på liggetid og behov for intensivbehandling for å vurdere alvorligheten av sykdomsforløpet. Selv om personer har behov for sykehusinnleggelse, kan de fortsatt ha god beskyttelse mot et alvorlig forløp. Sammenstilling av resultater fra syv identifiserte observasjonsstudier<sup>61, 62, 63, 64, 65, 66, 67</sup> har rapportert vaksineeffekt mot sykehusinnleggelse i den generelle befolkningen i en periode hvor omikron var dominerende. Vaksineeffekten etter oppfriskningsdose med mRNA-vaksine var høy med et samlet effektestimat på 89 % (95 % KI 87-91 %) når oppfølgingstid var opptil ni uker. Vaksineeffekten ser i disse studiene ut til å ha en litt avtagende effekt med tiden og viste et effektestimat på 79 % (95 % KI 72-82 %) når det har gått mer enn ni uker etter vaksinasjon (Se figur 18). Lengre oppfølgingstid er nødvendig for å se om dette er en reell nedgang.

<sup>61</sup> Chemaitelly, H., Ayoub, H. H., AlMukdad, S., Tang, P., Hasan, M. R., Yassine, H. M., ... Abu-Raddad, L. J. (2022). Duration of protection of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 Omicron infection in Qatar. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.07.22270568>

<sup>62</sup> Ferdinands, J. M., Rao, S., Dixon, B. E., Mitchell, P. K., DeSilva, M. B., Irving, S. A., ... Fireman, B. (2022). Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19. Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71(7), 255-263. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7107e2>

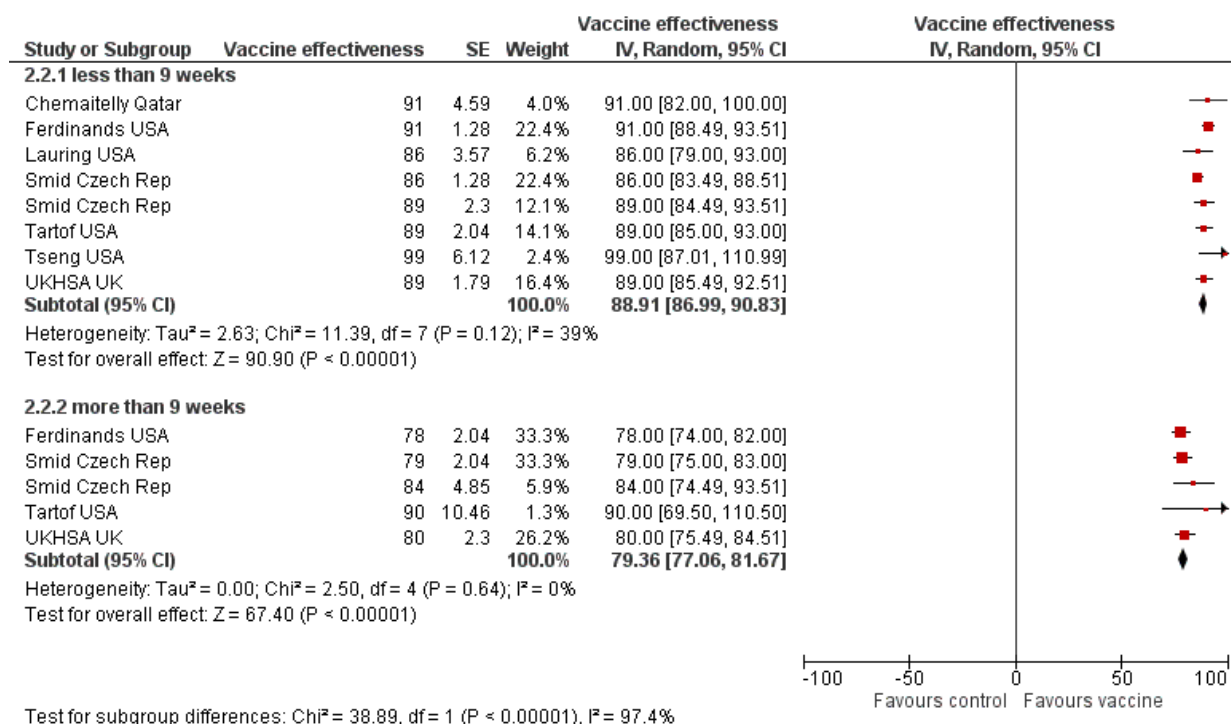
<sup>63</sup> Lauring, A. S., Tenforde, M. W., Chappell, J. D., Gaglani, M., Ginde, A. A., McNeal, T., ... Self, W. H. (2022). Clinical Severity and mRNA Vaccine Effectiveness for Omicron, Delta, and Alpha SARS-CoV-2 Variants in the United States: A Prospective Observational Study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.06.22270558>

<sup>64</sup> Šmíd, M., Berec, L., Májek, O., Pavlík, T., Jarkovský, J., Weiner, J., ... Trnka, J. (2022). Protection by vaccines and previous infection against the Omicron variant of SARS-CoV-2. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.24.22271396>

<sup>65</sup> Tartof, S. Y., Slezak, J. M., Puzniak, L., Hong, V., Xie, F., Ackerson, B. K., ... McLaughlin, J. M. (2022). BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) mRNA COVID-19 Vaccine Against Omicron-Related Hospital and Emergency Department Admission in a Large US Health System: A Test-Negative Design. *SSRN*. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4011905](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4011905)

<sup>66</sup> Tseng, H. F., Ackerson, B. K., Luo, Y., Sy, L. S., Talarico, C. A., Tian, Y., ... Qian, L. (2022). Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 omicron and delta variants. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.01.07.22268919>

<sup>67</sup> UK Health Security Agency. (2022). Covid-19 vaccine surveillance report- week 12. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1063023/Vaccine-surveillance-report-week-12.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1063023/Vaccine-surveillance-report-week-12.pdf)



**Figur 18.** Forest plot av studier VE for sykehusinnleggelse i observasjonsstudier i den generelle befolkningen som er gjort i perioder hvor omikronvarianten er dominerende med kort ( $\leq 9$  uker) eller lang oppfølging ( $> 9$  uker) etter vaksinasjon med 1. oppfriskningsdose sammenlignet med uvaksinerte. Aktuelle studier er hentet fra en living systematic review fra Johns Hopkins/WHO

UK Health Security Agency (UKHSA) anslår i sin rapport fra 24. mars 2022 at vaksineeffekt i den generelle befolkningen mot sykehusinnleggelse som følge av omikron har falt til omtrent 75-85 % 4-6 måneder etter 2. dose.<sup>68</sup> En oppfriskningsdose øker beskyttelsen til omtrent 80-100 % de tre første månedene, der beskyttelsen er høyest mot sykehusinnleggelse med behov for mer invasiv behandling.

### Beskyttelse etter 1. oppfriskningsdose blant eldre

I rapporten fra UKHSA i Storbritannia ser det ut til at vaksinebeskyttelsen mot sykehusinnleggelse med omikronvarianten (der pasienten har behov for behandling med oksygen, respirasjonsstøtte eller annen intensiv behandling) i aldersgruppen 65 år og eldre er på over 90 %, men faller et par prosentpoeng de første tre månedene etter oppfriskningsdose.<sup>69</sup> For sykehusinnleggelse uten slik behandling er beskyttelsen noe lavere, men holder seg rundt 90 % de første tre månedene. Tallene som oppgis er et samlet estimat for de som er grunnvaksinert med AstraZeneca-vaksinen eller Comirnaty og har fått oppfriskningsdose med en av mRNA-vaksinene.

I rapporten fra UKHSA har de også undersøkt vaksineeffekten mot dødelighet ved omikronsmitte blant personer 50 år og eldre. Effekten var på ca. 60 % 25 uker etter 2. dose, mens effekt mot dødelighet målt mer enn to uker etter 1. oppfriskningsdosen var på 95 %.

<sup>68</sup> UK Health Security Agency. (2022). Covid-19 vaccine surveillance report- week 12. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1063023/Vaccine-surveillance-report-week-12.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1063023/Vaccine-surveillance-report-week-12.pdf)

<sup>69</sup> UK Health Security Agency. (2022). Covid-19 vaccine surveillance report- week 12. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1063023/Vaccine-surveillance-report-week-12.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1063023/Vaccine-surveillance-report-week-12.pdf)

En systematisk oversikt<sup>71</sup> har gjort en metaregresjon-analyse og viser til at vaksineeffekten mot alvorlig sykdom etter vaksinasjon med to doser blir redusert med ca. 10 % hos de over 50 år for tidligere varianter, før omikron ble dominerende. Det er foreløpig få studier som har sammenliknet vaksineeffekt etter 1. oppfriskningsdose hos eldre og yngre voksne, og spesifikt for omikron. En studie fra USA<sup>72</sup> antyder noe redusert vaksineeffekt mot infeksjon hos de over 65 år (64 %) sammenlignet med de under 65 år (71 %) etter vaksinasjon med 3. dose Spikevax (Se tabell 9). En studie fra Finland<sup>73</sup> tyder på at beskyttelsen mot sykehusinnleggelse med omikron etter 3 doser Comirnaty er omtrent den samme for personer over og under 70 år fortsatt gir høy beskyttelse mot alvorlig covid-19 (VE over 90 %) (Se tabell 9). En annen studie fra USA<sup>74</sup> antyder at mRNA-vaksine i noe mindre grad kan forhindre videre sykdomsprogresjon (mekanisk respirasjonsstøtte) eller død etter sykehusinnleggelse hos eldre over 65 år enn hos de som er under 65 år (tabell 9). Studien ser på fullvaksinerte og de som har fått oppfriskningsdose samlet som potensielt underestimerer effekt etter 3. dose alene.

**Tabell 9.** Vaksineeffekt mot infeksjon eller progresjon til alvorligere sykdom (trenger ventilasjonsstøtte) og død hos sykehusinnlagte hos befolkningsgrupper som har fått 2 (fullvaksinerte) eller 3 vaksiner (oppfriskningsdose)

	Vaksine (doser)	Vaksineeffekt	Referanse
<b>Infeksjon PCR+</b>			
<b>18-64 år</b>	Spikevax (3 <sup>rd</sup> )	VE 71 % (69-73 %)	Tseng 2022
<b>≥ 65 år</b>	Spikevax (3 <sup>rd</sup> )	VE 64 % (55-72 %)	Tseng 2022
<b>Sykehusinnleggelse</b>			
<b>≥ 70 år</b>	Comirnaty (3 <sup>rd</sup> ) < 9 uker	VE 94 % (89-97 %)	Baum 2022
<b>≥ 70 år</b>	Comirnaty (3 <sup>rd</sup> ) ≥ 9 uker	VE 90 % (87-93 %)	Baum 2022
<b>Forhindre sykdomsprogresjon, respirasjonsstøtte eller død</b>			

<sup>71</sup> Feikin, D. R., Higdon, M. M., Abu-Raddad, L. J., Andrews, N., Araos, R., Goldberg, Y., ... Knoll, M. D. (2022). Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*, 399(10328), 924-944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0)

<sup>72</sup> Tseng, H. F., Ackerson, B. K., Sy, L. S., Talarico, C. A., Tian, Y., Bruxvoort, K. J., ... Qian, L. (2022). Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 omicron and delta variants. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.01.07.22268919>

<sup>73</sup> Baum, U., Poukka, E., Leino, T., Kilpi, T., Nohynek, H. & Palmu, A. A. (2022). High vaccine effectiveness against severe Covid-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.03.11.22272140>

<sup>74</sup> Luring, A. S., Tenforde, M. W., Chappell, H. D., Gaglani, M., Ginde, A. A., McNeal, T., ... Self, W. H. (2022). Clinical Severity and mRNA Vaccine Effectiveness for Omicron, Delta, and Alpha SARS-CoV-2 Variants in the United States: A Prospective Observational Study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.06.22270558>

<b>18-64 år</b>	mRNA (2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> )	VE 55 % (7-78 %)	Lauring 2022
<b>≥ 65 år</b>	mRNA (2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> )	VE 37 % (-32-69 %)	Lauring 2022

### Beskyttelse etter 2. oppfriskningsdose

Det er foreløpig usikkert i hvilken grad en 2. oppfriskningsdose vil øke beskyttelsen mot alvorlig covid-19. Foreløpige analyser fra Israel tyder på at forekomsten av alvorlig sykdom er ca. fire ganger lavere hos de over 60 år som er vaksinert med 4. dose sammenliknet med de vaksinert med en 3. dose administrert mer enn fire måneder tidligere.<sup>75</sup>

## 6.3 Beskyttelse mot ulike undervarianter av omikron

Omikron ble raskt etter oppdagelsen inndelt videre i BA.1, BA.2 og BA.3. I Norge dominerte BA.1 etter at omikron ble oppdaget i desember 2021. Per uke 10 har BA.2 fullstendig overtatt for BA.1 i variantanalyserte prøver nasjonalt. BA.2 har større spredningsevne enn BA.1, men det ser ikke ut til at BA.2 gir mer alvorlig sykdom blant de som har immunitet gjennom vaksinasjon eller tidligere gjennomgått sykdom. Vaksineeffekt mot symptomatisk sykdom ser ut til å være den samme for BA.1 som BA.2, basert på beregninger fra Storbritannia (Se tabell 10). Det er mange land i Europa som har dominans av BA.2 og det antas at det vil komme mer kunnskap om eventuelle forskjeller i immunevasjon mellom de ulike undergruppene av omikron etter hvert.

**Tabell 10.** Vaksineeffekt mot symptomatisk sykdom etter grunnvaksinasjon med 2 eller 3 doser Comirnaty eller Vaxzevria, og etter oppfriskningsdose med Comirnaty eller Spikevax på de to omikronvariantene BA.1 og BA.2. (Kilde: UK Health Security Agency)

Dose	Interval after dose	BA.1 (VE (95% CI))	BA.2 (VE (95% CI))
2	25 weeks and over	10% (9 to 11)	18% (5 to 29)
3	2 to 4 weeks	69% (68 to 69)	74% (69 to 77)
3	5 to 9 weeks	61% (61 to 62)	67% (62 to 71)
3	10+ weeks	49% (48 to 50)	46% (37 to 53)

## 6.4 Beskyttelse blant vaksinerte som har gjennomgått covid-19

En studie fra den Tsjekiske republikk<sup>77</sup> har sett på vaksineeffekt mot sykehusinnleggelser i vaksinerte grupper av befolkningen som i tillegg har hatt en SARS-CoV-2 infeksjon. Studien skiller ikke mellom varianter av SARS-CoV-2, og ser på alle EMA-godkjente vaksiner samlet. Tabell 11 viser at kombinasjon av vaksine og infeksjon gir høy beskyttelse mot sykehusinnleggelser.

<sup>75</sup> Bar-On, Y. M., Goldberg Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Amir, O., Freedman, L., ... Milo, R. (2022). Protection by 4<sup>th</sup> dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.01.22270232>

<sup>77</sup> Šmíd, M., Berec, L., Májek, O., Pavlik, T., Jarkovsky, J., Weiner, J., ... Trnka, J. (2022). Protection by vaccines and previous infection against the Omicron variant of SARS-CoV-2. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.24.22271396>



**Tabell 11.** Vaksineeffekt mot sykehusinnleggelse hos befolkningsgrupper som har fått to (grunnvaksinert) eller tre vaksiner (oppfriskningsdose), og som har hatt en SARS-CoV-2 infeksjon enten de siste seks måneder eller for mer enn seks måneder siden

	Kun infeksjon	2 doser	3 doser
<b>Vaksinasjon</b>			
Nylig		45 % (29-57 %)	87 % (84-88 %)
> 2 måneder siden		29 % (21-37 %)	79 % (75-83 %)
<b>Infeksjon</b>			
Siste 6 måneder	92 % (86-94 %)		
> 6 måneder siden	87 % (73- 94 %)		
<b>Vaksinasjon nylig</b>			
Infeksjon siste 6 måneder		100 % (ingen tilfeller)	100 % (ingen tilfeller)
Infeksjon > 6 måneder siden		97 % (80-100 %)	98 % (95-99 %)
<b>Vaksinasjon &gt; 2 måneder siden</b>			
Infeksjon siste 6 måneder		93 % (49-99 %)	72 % (0-96 %)
Infeksjon > 6 måneder siden		90 % (84-94 %)	97 % (95-99 %)

## 6.5 Beskyttelse hos immunsupprimerte pasienter

Vaksinebeskyttelse mot sykehusinnleggelse etter grunnvaksinasjon hos forskjellige grupper av immunsupprimerte voksne ( $\geq 18$  år) er tidligere omtalt i [oppdrag 49](#) og viser at det særlig er organtransplanterte og de med hematologisk kreft som har en lavere vaksinebeskyttelse. Dette stemmer overens med at det i immunresponsstudier er observert lavere grad av immunrespons i disse undergruppene. Studiene ble utført da deltavarianten var dominerende.

Det er foreløpig få studier på vaksineeffekt som sier noe om nytten disse gruppene har av ytterligere doser. De nyeste studiene har sett på gruppen med immunsupprimerte voksne samlet og rapporterer vaksineeffekt kort tid etter en 3. dose. For utfallet infeksjon ser det ut til at alvorlig immunsupprimerte vaksinert med tre doser Spikevax samlet sett har lavere beskyttelse mot omikroninfeksjon sammenlignet med immunfriske<sup>78</sup>. En studie<sup>79</sup> viser til at pasienter som får hemodialyse har en VE på 66 % mot infeksjon etter vaksinasjon med tre doser Comirnaty (Se tabell 12).

**Tabell 12.** Vaksineeffekt mot omikroninfeksjon etter tre doser Comirnaty eller Spikevax for immunsupprimerte

	Vaksine	Utfallsmål	Vaksineeffekt	Referanse
<b>Immunsupprimerte</b>	Spikevax (3 <sup>rd</sup> )	Infeksjon PCR+	29 % (0-50 %)	Tseng 2022
<b>Immunfriske</b>			71 % (69-72 %)	
<b>Hemodialyse</b>	Comirnaty (3 <sup>rd</sup> )	Infeksjon PCR+	66 % (36-81 %)	Spensley 2022

<sup>78</sup> Tseng, H. F., Ackerson, B. K., Luo, Y., Sy, L. S., Talarico, C. A., Tian, Y., ... Qian, L. (2022). Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 omicron and delta variants. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.01.07.22268919>

<sup>79</sup> Spensley, K., Gleeson, S., Martin, P., Thomson, T., Clarke, C. L., Pickard, G., ... Willicombe, M. (2022). Comparison of vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant in patients receiving haemodialysis. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.01.25.22269804>

For alvorlige utfall som sykehusinnleggelse er det en studie<sup>80</sup> som ikke finner noen forskjell i beskyttelse mellom immunsupprimerte og immunfriske, og viser til en VE mot omikron hospitalisering på 86 % for begge gruppene. Den samme studien fant en stor forskjell på effekten av vaksine mot sykehusinnleggelse for deltavarianten (hhv 63 % vs. 88 %). Tilsvarende viste den samme studien at vaksinen i samme grad kan forhindre videre sykdomsprogresjon (mekanisk respirasjonsstøtte) eller død etter sykehusinnleggelse for begge gruppene (hhv 44 vs. 42 %). Flere studier trengs for å vite i hvilken grad en 3. eller 4. dose beskytter personer med alvorlig svekket immunforsvar mot å bli alvorlig syke.

## 7 Sikkerhet etter vaksinasjon

### Oppsummering av kapittel 7

- Eldre får mindre bivirkninger enn yngre voksne.
- Det er lite erfaring med sikkerhet etter 2. oppfriskningsdose, men det er ikke tegn til at ytterligere doser gir mer eller andre bivirkninger enn det som er kjent etter grunnvaksinasjon og 1. oppfriskningsdose. Oppfølgingstiden etter vaksinasjon med 2. oppfriskningsdose er imidlertid kort.
- Immunsupprimerte får generelt sett mindre bivirkninger enn immunfriske. Det er lite data på sikkerhet ved ytterligere vaksinasjon av denne gruppen.
- Europeiske legemiddelmyndigheter vurderer at sikkerhetsprofilen for heterologe og homologe kombinasjoner med oppfriskningsdoser er relativt like basert på tilgjengelig data.

### 7.1 Sikkerhet etter oppfriskningsdoser

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.<sup>81</sup>

Nuvaxovid gir de samme type vanlige bivirkninger som mRNA-vaksinene, og eldre ser ut til å ha mindre bivirkninger enn yngre voksne. Generelt ser det ut til at de vanlige bivirkningene for Nuvaxovid er noe mildere og av kortere varighet enn etter vaksiner med mRNA-vaksinene.<sup>82, 83</sup>

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

Det foreligger en klinisk studie fra England (COV-BOOST) der en har sett på sikkerhet og immunresponser etter oppfriskningsdose i voksne over 30 år i ulike heterologe vaksinereregimer.<sup>84</sup>

<sup>80</sup> Lauring, A. S., Tenforde, M. W., Chappell, J. D., Gaglani, M., Ginde, A. A., McNeal, T., ... Self, W. H. (2022). Clinical Severity and mRNA Vaccine Effectiveness for Omicron, Delta, and Alpha SARS-CoV-2 Variants in the United States: A Prospective Observational Study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.06.22270558>

<sup>81</sup> FHI. (2021). [Delsvar på oppdrag 49](#)

<sup>82</sup> FHI. (2022). Koronavaksine – informasjon til helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/#nuvaxovid-novavax>

<sup>83</sup> FHI. (2022). [Vurdering av bruk av Nuvaxovid \(Novavax\) i koronavaksinasjonsprogrammet](#)

<sup>84</sup> Munro, A. S. P., Janani, L., Cornelius, V., Aley, P. K., Babbage, G., Baxter, D., ... Faust, S. N. (2021). Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST). *The Lancet*. 398(10318), 2258-2276. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3)

Comirnaty, Spikevax og Nuvaxovid ga ingen andre bivirkninger enn det som ble observert etter én og to doser med samme vaksine.

EMA har gjort en gjennomgang av litteraturen når det gjelder heterologe vaksine regimer for primær- og oppfriskningsvaksinasjon. De konkluderer med at tilgjengelig evidens tilsier at heterologe oppfriskningsdoser gir god beskyttelse og er sikre, men dataene på sikkerhet er begrenset, og oppfølgingstiden er kort. Når det gjelder heterologe mRNA-kombinasjoner vurderer EMA at incidens av myokarditt og perikarditt kontinuerlig må overvåkes. EMA vurderer at sikkerhetsprofilen for heterologe og homologe kombinasjoner med 1. oppfriskningsdose er relativt like basert på tilgjengelig data. Sikkerhetsdataene gir begrenset, men betryggende informasjon når det gjelder bivirkninger etter kort tid for alle kombinasjoner. Store observasjonsstudier vil sikre mer evidens når det gjelder forekomst av sjeldne alvorlige bivirkninger som myokarditt etter homologe og heterologe regimer.<sup>85</sup>

Akkurat som ved infeksjoner, kan vanlige og forbigående bivirkninger som feber, oppkast og diareysykdom påvirke allmenntilstanden. Dette gjelder spesielt for skrøpelige pasienter hvor vanlige bivirkninger kan bidra til et mer alvorlig sykdomsforløp.<sup>86</sup> Samtidig har det vist seg at de fleste eldre personer, også eldre sykehjemsbeboere, har tolerert mRNA-vaksinene godt, og har hatt lite bivirkninger både etter primærvaksinasjon og 1. oppfriskningsdose.<sup>87, 88</sup>

Det er sett flere tilfeller av perikarditt og myokarditt hos personer vaksinert med Comirnaty og Spikevax. Europeiske legemiddelmyndigheter mener det er en sammenheng mellom vaksinasjon og tilfeller av disse hjertebetennelsene, men mekanismen bak er ikke kjent. Per 15. mars 2022 er det satt over 11 millioner doser mRNA vaksine i Norge, og det er totalt meldt om 291 tilfeller av perikarditt og 146 tilfeller av myokarditt. Meldte tilfeller av perikarditt er jevnt fordelt i aldersgruppene, mens for myokarditt er det en overvekt av yngre personer. For begge tilstandene er det en overvekt av menn. Dette er også erfaringen fra andre land.<sup>89</sup> Som en forsiktighetsregel anbefales ikke videre vaksinasjon med koronavaksine til personer som har gjennomgått myokarditt eller perikarditt. Ved stor risiko for alvorlig covid-19 sykdom, kan vaksinasjon vurderes etter individuell vurdering av kardiolog eller barnelege.

Generelt har eldre rapportert litt mer bivirkninger etter 2. dose enn 1. dose, og de har hatt lite bivirkninger etter 1. oppfriskningsdose. Det er lite trolig at det vil bli flere bivirkninger etter 2. oppfriskningsdose enn etter 1. oppfriskningsdose, og eldre og immunsupprimerte har generelt et mindre reaktivt immunforsvar og mindre bivirkninger enn yngre og immunfriske. Det er også liten grunn til å tro at ytterligere vaksinasjon vil gi andre enn hittil kjente bivirkninger, men oppfølgingstiden er kort og kunnskapen begrenset. Hvorvidt flere immunologiske hendelser i form av vaksinedoser i kombinasjon med covid-19 infeksjon vil gi flere bivirkninger vet vi lite om, men det er lite trolig. Kort

---

<sup>85</sup> EMA (2021). Heterologous primary and booster COVID-19 vaccination. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/heterologous-primary-booster-covid-19-vaccination-evidence-based-regulatory-considerations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/heterologous-primary-booster-covid-19-vaccination-evidence-based-regulatory-considerations_en.pdf)

<sup>86</sup> FHI. (2022). Koronavaksine – informasjon til helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/#kontraindikasjoner-og-forsiktighetshensyn-koronavaksiner-generelt>

<sup>87</sup> FHI. (2021). Delsvar på oppdrag 49

<sup>88</sup> Statens legemiddelverk. (2022). Bivirkningsrapporter for koronavaksiner. <https://legemiddelverket.no/godkjenning/koronavaksiner/meldte-mistenkte-bivirkninger-av-koronavaksiner>

<sup>89</sup> Statens legemiddelverk. (2022). Koronavaksiner og betennelse i hjertet. <https://legemiddelverket.no/nyheter/koronavaksiner-og-betennelse-i-hjertet>

intervall mellom infeksjon og vaksinedose kan tenkes å gi flere av de vanlige bivirkningene, og EMA vurderer at det minst bør være 3 måneder mellom primærvaksinasjon og oppfriskningsdoser.<sup>90</sup>

Immunsupprimerte har stort sett rapportert om milde og moderate bivirkninger etter 3. dose.<sup>91, 92</sup>

Det er ikke utført mange studier som har undersøkt sikkerhet ved bruk av 4. dose til immunsupprimerte pasienter. Studiene er små, og oppfølgingstiden er kort slik at risikoen for sjeldne bivirkninger som kommer etter lang tid ikke er mulig å si noe om. Studiene som er gjort har ikke vist noen alvorlige bivirkninger på kort sikt. Det ble ikke funnet alvorlige bivirkninger i en fransk studie med 67 nyretransplanterte med median alder 57 år som fikk 4. dose Spikevax ca. to måneder (median intervall 68 dager) etter 3. dose.<sup>93</sup> Det var ingen rapporterte akutte avstøtninger av det transplanterte organet eller forverring av pasientens grunnsykdom i studiene etter hverken dose 3 eller dose 4.<sup>94, 95, 96</sup>

Det er publisert en ikke-fagfelle vurdert studie fra spontanrapporteringssystemene i Europa (inkludert Norge og UK) og USA på forekomst av meldte tilfeller av myokarditt og perikarditt hos immunsupprimerte pasienter sammenlignet med resten av befolkningen (immunfriske) relatert til vaksinedose, alder, kjønn og tid fra vaksinasjon til symptomdebut. Forekomsten av myokarditt/perikarditt etter Covid-19 mRNA vaksinasjon var veldig sjelden med 178 tilfeller av myokarditt og perikarditt hos immunsupprimerte totalt, og rapporteringsraten var lik den som var observert for resten av befolkningen. Det var en marginalt høyere andel av myokarditt/perikarditt tilfellene som oppfylte kriteriet "serious" hos immunsupprimerte sammenlignet med resten av befolkningen. Hos resten av befolkningen var myokarditt/perikarditt rapportert hyppigere hos unge menn, denne trenden var mindre klar for immunsupprimerte pasienter når det gjaldt alder og kjønn, og det var ikke hyppigere forekomst av myokarditt/perikarditt hos menn i den immunsupprimerte populasjonen etter covid-19 mRNA vaksinasjon.<sup>97</sup>

Israel startet 2. januar 2022 vaksineringsdosen med den 2. oppfriskningsdosen gitt minst fire måneder etter 1. oppfriskningsdose. I slutten av januar ble det meldt fra det israelske helsedepartementet at det ikke var funnet sikkerhetssignaler etter 4. dose, at denne dosen ble tolerert godt, og at de fulgte med på individuelle lokale og systemiske reaksjoner. Ingen sikkerhetssignaler etter den 2. oppfriskningsdosen var påvist. Da var mer enn 600 000 doser gitt totalt og ca. 580 000 doser av disse var gitt til eldre over

<sup>90</sup> EMA. (2021). EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19: 'mix-and-match' approach can be used for both initial courses and boosters. [EMA, news 07.12.2021](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-mix-and-match-approach-against-covid-19)

<sup>91</sup> Hall, V. G., Ferreira, V. H., Ierullo, M., Majchrzak-Kita, B., Selzner, N., Schiff, J., ... Humar, A. (2021). Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *NEJM*, 385, 1244-1246. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2111462>

<sup>92</sup> FHI. (2021). [Svar på oppdrag 47, vurdering av tilbud om ytterligere vaksinedoser til immunsupprimerte og ev. andre grupper](#)

<sup>93</sup> Benotmane, I., Bruel, T., Planas, D., Fafi-Kremer, S., Schwartz, O. & Caillard, S. (2022). A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the delta variant in kidney transplant recipients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.11.25.21266704>

<sup>94</sup> Hall, V. G., Ferreira, V. H., Ierullo, M., Majchrzak-Kita, B., Chaparro, C., Selzner, N., ... Humar, A. (2021). Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *NEJM*, 385, 1244-1246. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2111462>

<sup>95</sup> Kamar, N., Abravanel, F., Marion, O., Couat, C., Izopet, J. & Del Bello, A. (2021). Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *NEJM*, 385, 661-662. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861>

<sup>96</sup> Benotmane, I., Bruel, T., Planas, D., Fafi-Kremer, S., Schwartz, O. & Caillard, S. (2022). A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the delta variant in kidney transplant recipients. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.11.25.21266704>

<sup>97</sup> Lane, S., Yeomans, A. & Shakir, S. (2022). Systematic review of spontaneous reports of myocarditis and pericarditis in transplant recipients and immunocompromised patients following COVID-19 mRNA vaccination. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.20.21268102>

60 år. Det ble rapportert fem alvorlige bivirkninger totalt etter 4. dose; ingen myokarditter, men én perikarditt to dager etter vaksinasjon hos en person i aldergruppen 75-79 år. Rapporteringen var basert på passiv overvåking, men proaktiv for myokarditt og det kan derfor være underrapportering.<sup>98</sup>

Det er publisert en ikke-fagfelleverdert studie fra Israel hvor de har sett på sikkerhet etter vaksiner med 4. dose for mRNA-vaksinene Comirnaty (30 mikrogram) og Spikevax (50 mikrogram). 1050 helsepersonell over 18 år ble inkludert og 154 og 120 fikk hhv. Comirnaty og Spikevax. Kontrollgruppen bestod av 426 alders-matchede personer. Ingen hadde hatt kjent SARS-CoV-2 infeksjon, og alle hadde fått tre doser Comirnaty, med 3. dose minst fire måneder tidligere. De som mottok Comirnaty var litt eldre enn gruppen som fikk Spikevax hhv. 58,9+-13,3 vs. 55,1+-12,5. Studiedesign var open-label, ikke-randomisert, klinisk intervensjonsforsøk. Lokale og systemiske reaksjoner ble rapportert hos henholdsvis 80 og 40 %. Studien fant ikke noen signifikante bivirkninger annet enn milde systemiske og lokale symptomer som er kjent fra dose 1, 2 og 3 etter mRNA-vaksinene. Resultatene viste at sikkerhetsprofilen etter 4. dose er tilsvarende som etter tidligere doser. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert og det var ingen sykehusinnleggelser relatert til vaksinebivirkninger. Det ble funnet høyere reaktogenisitet hos yngre voksne sammenlignet med eldre over 60 år som tidligere rapportert etter mRNA-vaksinene, men dette var mest observert etter de som fikk Comirnaty og mindre etter Spikevax. Lokale bivirkninger ble rapportert hos 88 % hos de unge som fikk Comirnaty sammenlignet med 69,6 % hos de over 60 år. Denne forskjellen var liten hos de som fikk Spikevax. Samtidig hadde denne studien ikke styrke nok til å identifisere mer enn 20 % forskjell i bivirkningsrate da studien er liten med vide CI.<sup>99</sup>

Det er fortsatt ingen publiserte epidemiologiske observasjonsstudier om sikkerhet for 2. oppfriskningsdose hos de mange hundre tusen personene over 60 år som nå har fått 2. oppfriskningsdose i Israel.

Ved søk har vi heller ikke klart å finne publiserte sikkerhetsdata fra andre land som har startet med 2. oppfriskningsdose vinter/vår 2022 (Sverige, Tyskland, UK og Canada),<sup>100, 101, 102, 103</sup> men det er ventet å komme.

---

<sup>98</sup> Israel Ministry of Health. (2022). COVID-19 vaccine safety – ISRAEL. [https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files\\_publications\\_corona\\_31012022.pdf](https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_31012022.pdf)

<sup>99</sup> Regev-Yochay, G., Gonen, T., Gilboa, M., Mandelboim, M., Indenbaum, V., Amit, S., ... Lustig, Y. (2022). 4<sup>th</sup> Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.15.22270948>

<sup>100</sup> Folkhälsomyndigheten. (2022). Beslutsunderlag om rekommendation av en andra påfyllnadsdos (dos 4) av covid-19 vaccin. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/5ca268f3cb594012a821b4f797b3e8d3/beslutsunderlag-om-rekommendation-av-en-andra-pafyllnadsdos-dos-4-av-covid-19-vaccin.pdf>

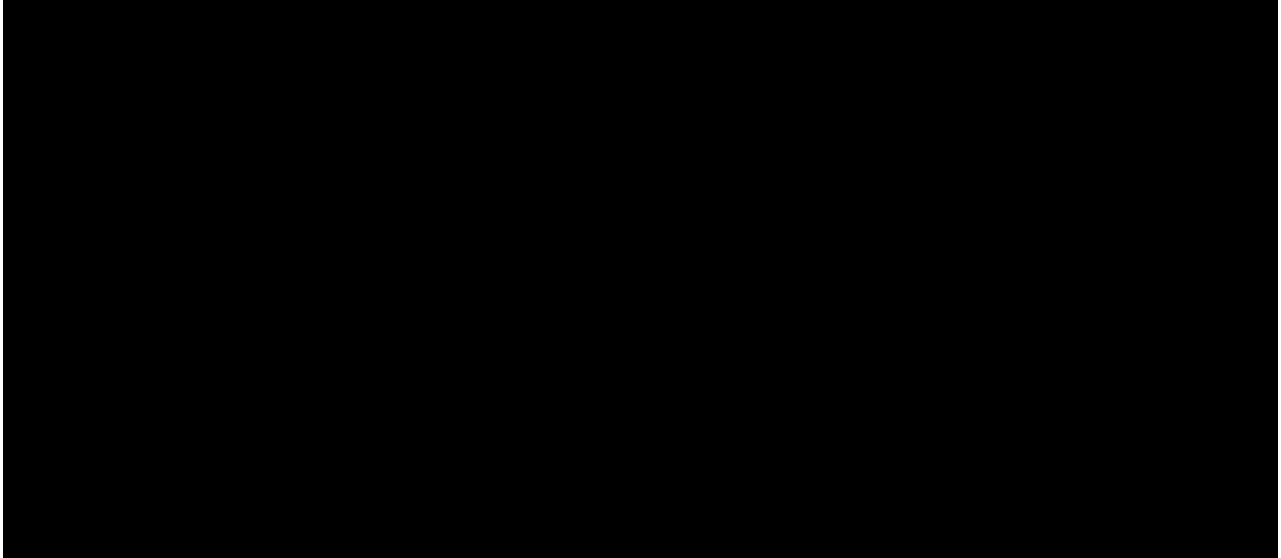
<sup>101</sup> Robert Koch Institut. (2022). Epidemiologisches Bulletin. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07\\_22.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07_22.pdf?blob=publicationFile)

<sup>102</sup> UK Health Security Agency. (2022). COVID-19: the green book, chapter 14a. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1057798/Greenbook-chapter-14a-28Feb22.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1057798/Greenbook-chapter-14a-28Feb22.pdf)

<sup>103</sup> Ministry of Health. (2022). COVID-19 Vaccine Third Dose Recommendations. [https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19\\_vaccine\\_third\\_dose\\_recommendations.pdf](https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19_vaccine_third_dose_recommendations.pdf)

## 7.2 Oppfølging av sikkerhetssignaler

Europeiske legemiddelmyndigheter har ansvaret for å prioritere og håndtere signaler om bivirkninger. Hver måned publiseres en oppdatert oversikt over alle sikkerhetssignaler som har vært diskutert på det siste Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)-møte og anbefalingene som er gitt.<sup>104</sup>



## 8 Tilgjengelige vaksiner

Det er fem koronavaksiner som er godkjent til bruk i Norge, men kun tre er i bruk i koronavaksinasjonsprogrammet (Comirnaty – BioNTech/Pfizer; Spikevax – Moderna; Nuvaxovid – Novavax).

I henhold til preparatomtalene for Comirnaty og Spikevax er godkjent vaksinasjonsregime to doser i grunnvaksinasjonsserien (tre for personer med alvorlig svekket immunforsvar) og én oppfriskningsdose. En oppfriskningsdose kan gis minst seks måneder etter 2. dose. Beslutningen om når og hvem som skal få en oppfriskningsdose bør i henhold til preparatomtalen være basert på tilgjengelige vaksineeffektivitets- og sikkerhetsdata, og i henhold til nasjonale anbefalinger.

Godkjent dosering ved vaksinerings med oppfriskningsdose er:

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

Anbefalt grunnvaksinasjon for Nuvaxovid er to doser med tre ukers intervall. Vaksinen er foreløpig ikke godkjent som oppfriskningsdose.

---

<sup>104</sup> EMA. (2022). PRAC: Agendas, minutes and highlights. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights#minutes-section>

<sup>105</sup> EMA. (2022). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7 - 10 February 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022>

EMA har uttalt at oppfriskningsdose med koronavaksine kan tilbys med en annen type vaksine enn det som ble tilbudt i primærvaksinasjonsserien (heterolog vaksinasjon).<sup>106</sup> Heterolog vaksinasjon er vist å gi minst like god immunrespons som ved vaksinasjon med tre doser av samme vaksine. Det åpnes også for intervall mellom grunnvaksinasjonsserien og oppfriskningsdose ned til tre måneder dersom det er hensiktsmessig fra et folkehelseperspektiv.

FDA godkjente nylig en 2.oppfriskningsdose for både Comirnaty og Spikevax til personer 50 år og eldre. Dosen er anbefalt gitt minimum 4 måneder etter 1. oppfriskningsdose. FDA godkjente videre Comirnaty og Spikevax som 2.oppfriskningsdose til immunosupprimerte fra henholdsvis 12 og 18 års alder.<sup>107</sup>

Vaksinasjon med en 2. oppfriskningsdose er ikke omtalt i preparatomtalene godkjent av regulatoriske myndigheter i Europa (EMA) for noen av de tilgjengelige vaksinene. [REDACTED]

Comirnaty og Spikevax basert på det opprinnelige SARS-CoV-2-viruset (wuhan) vil sannsynligvis være vaksinene som er mest aktuelle for bruk ved videre vaksinasjon i Norge i 2022. Både Moderna og BioNTech/Pfizer utvikler nye variantspesifikke vaksiner, men det er foreløpig uklart om og når disse blir tilgjengelige. Per nå foreligger det ikke kunnskap om nye variantvaksiner vil kunne gi bedre beskyttelse, og det er uklart når slike data vil foreligge.

Med dagens situasjon hvor omikronvarianten dominerer, vil de vaksinene som allerede er tilgjengelige (wuhan-basert vaksine) kunne benyttes dersom det blir behov for å tilby ytterligere doser til enkelte grupper i befolkningen. Land som Sverige, Finland og Tyskland som allerede har en anbefaling om en 2. oppfriskningsdose, benytter dagens vaksiner.

## 9 Logistikk

Norge vil ha 1-2 millioner oppfriskningsdoser på lager i henholdsvis mars og mai 2022. Norge må planlegge for å bytte ut beholdning ved å donere doser for deretter å få nye doser med tilstrekkelig lang holdbarhet.

Norge har avtaler som sikrer 7,1 millioner doser Comirnaty og 4,9 millioner doser Spikevax i 2022 (4,9 millioner doser Spikevax tilsvarer 9,8 millioner oppfriskningsdoser). Norge planlegger å donere doser fra april 2022, men vil samtidig opprettholde en beredskap med doser. Ved en eventuell beslutning om overgang til variantvaksine vil fremtidige doser med eksisterende formulering omgjøres til variantdoser.

### *Kapasitet i kommunene*

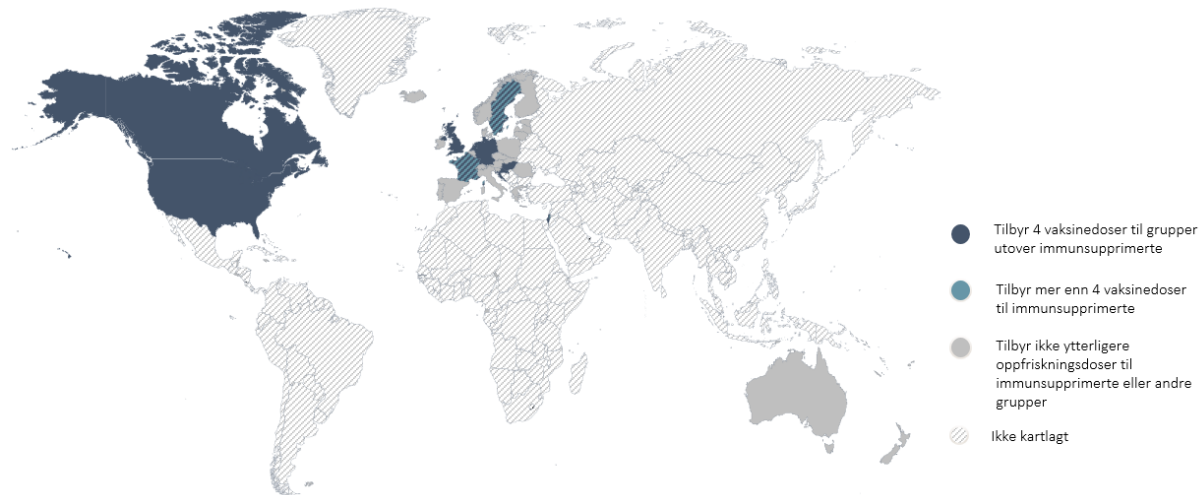
Kommunene skal ha beredskap for å kunne sette opptil 400 000 doser/uke til og med april 2022. [REDACTED]

<sup>106</sup> European Medicines Agency. (2021). EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19. [News report, 07.12.21](#)

<sup>107</sup> FDA. (2022). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and?s=09>



## 10 Andre lands anbefalinger om ytterligere oppfriskningsdoser



**Figur 19.** Vaksinasjon med ytterligere doser, internasjonalt

Figur 19 viser til land som per 21.03.2022 tilbyr ytterligere oppfriskningsdoser til personer med alvorlig svekket immunforsvar og til andre grupper i befolkningen. Av kartlagte land utenfor EU/EØS er det kun Canada, Israel og USA som tilbyr en 2. oppfriskningsdose til enkelte grupper, som nå får totalt fire doser i koronavirusvaksinasjonsserien. I Canada tilbys den 2. oppfriskningsdosen til sykehjemsbeboere og til eldre personer som har behov for langtidspleie av ulik karakter. Den 4. vaksinedosen gis minst tre måneder etter den 3. dosen.<sup>108</sup> I slutten av januar 2022 godkjente israelske helsemyndigheter en 4. vaksinedose til personer over 18 år med underliggende sykdommer og høy risiko for alvorlig covid-19-sykdom. Den 4. dosen gis fire måneder etter den 1. oppfriskningsdosen.<sup>109</sup> I tillegg får personer over 60 år tilbud om den 4. dosen, samt helsepersonell og omsorgspersoner til de i risikogrupper.<sup>110, 111</sup> USA gir tilbud om

<sup>108</sup> Ministry of Health. (2022). COVID-19 Vaccine Third Dose Recommendations. [https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19\\_vaccine\\_third\\_dose\\_recommendations.pdf](https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19_vaccine_third_dose_recommendations.pdf)

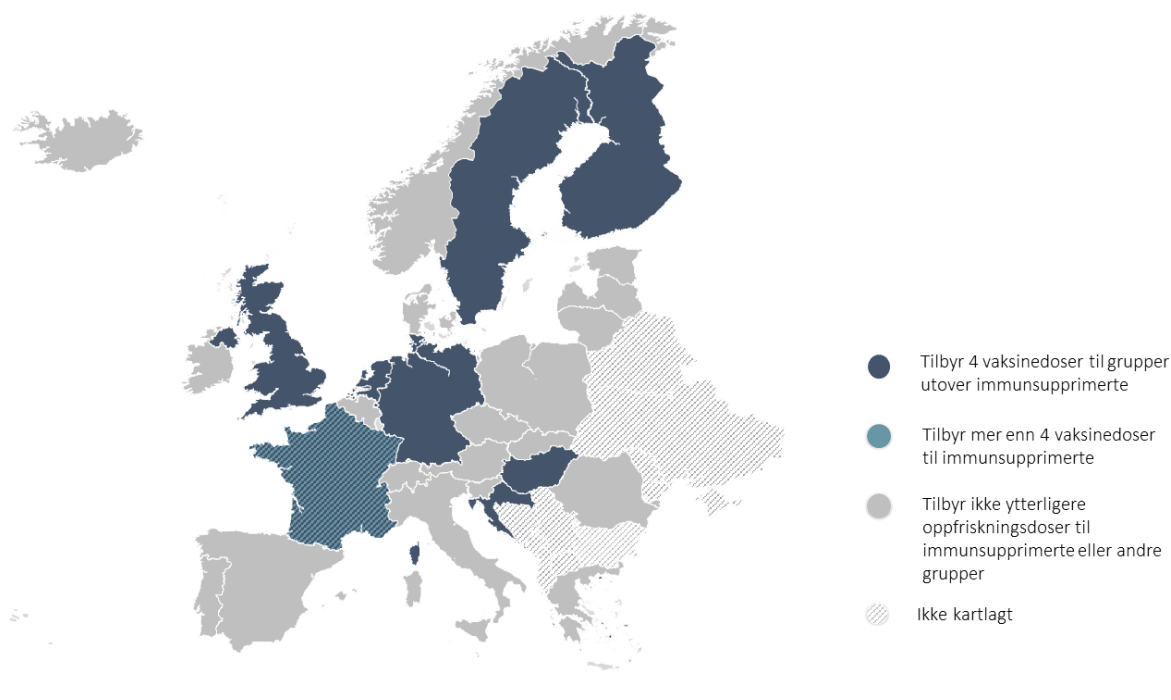
<sup>109</sup> Ministry of Health. (2022). Fourth Dose Approved for People Above 18 with Underlying Conditions, and Contacts at the Workplace. <https://www.gov.il/en/departments/news/26012022-02>

<sup>110</sup> Ministry of Health. (2022). Fourth Vaccine Dose. <https://corona.health.gov.il/en/vaccine-for-covid/4th-dose/>

<sup>111</sup> Ministry of Health. (2022). At-Risk Groups. <https://corona.health.gov.il/en/testing-lobby/risk-groups/>

en 4. dose til de over 50 år i tillegg til immunsupprimerte.<sup>112, 113</sup> I Australia og New Zealand tilbys foreløpig en 4. dose kun til personer med alvorlig svekket immunforsvar.<sup>114, 115</sup>

Canada<sup>116</sup> har åpnet opp for at det etter individuell vurdering kan gis full dose Spikevax (0,5ml) også ved oppfriskningsdose til personer med alvorlig svekket immunforsvar. Anbefalingen er basert på en teoretisk vurdering av at full dose vil kunne gi bedre immunresponser enn halv dose i denne pasientgruppen, men de presiserer at det ikke foreligger noe data som sammenligner disse to dosestørrelsene hos denne pasientgruppen. En slik bruk av Spikevax er ikke i tråd med den regulatoriske godkjenningen.



**Figur 20.** Vaksinasjon med ytterligere doser i EU/EØS

Figur 20 gir en oversikt over hvilke land i EU/EØS som per 21.03.2022 tilbyr en 4.dose til grupper utover immunsupprimerte samt land som tilbyr vaksinasjon med fem doser til immunsupprimerte.

Blant land i Europa per 15.03.22 er det kun Frankrike som tilbyr ytterligere vaksinedoser til enkelte immunsupprimerte. Frankrike tilbyr inntil fire vaksinedoser i primærserien til personer med alvorlig svekket immunforsvar. Tidsintervallet mellom dosene i primærserien er på minimum 28 dager. Videre

<sup>112</sup> CDC. (2022). COVID-19 Vaccines for Moderately or Severely Immunocompromised People. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>

<sup>113</sup> CDC. (2022). CDC Recommends Additional Boosters for Certain Individuals. <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0328-covid-19-boosters.html>

<sup>114</sup> ATAGI. (2022). Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) recommendations on the use of a booster dose of COVID-19 vaccine. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/03/atagi-recommendations-on-the-use-of-a-booster-dose-of-covid-19-vaccine.pdf>

<sup>115</sup> New Zealand Government. (2022). Get your vaccine booster. <https://covid19.govt.nz/covid-19-vaccines/how-to-get-a-covid-19-vaccination/getting-your-booster-dose/>

<sup>116</sup> NACI. (2021). Guidance on booster COVID-19 vaccine doses in Canada – Update December 3, 2021. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses.pdf>

tilbys inntil to oppfriskningsdoser til immunosupprimerte, som kan tas tre måneder etter siste dose i primærserien.<sup>117</sup> [REDACTED]

Enkelte europeiske land, herunder Storbritannia<sup>118</sup>, Sverige<sup>119</sup>, Tyskland<sup>120</sup>, Frankrike<sup>121</sup>, Nederland<sup>122</sup>, og Finland<sup>123</sup> tilbyr vaksinasjon med en 4. dose (2.oppfriskningsdose) til befolkningsgrupper utover immunosupprimerte. I Storbritannia tilbys den 4. dosen til alle over 75 år og sykehjemsbeboere. Sverige tilbyr 4. dose til personer over 80 år, sykehjemsbeboere samt personer som mottar hjemmetjenester. Folkhälsomyndigheten anbefaler et intervall på minst fire måneder etter 3. dose. I likhet med Sverige tilbyr Frankrike vaksinasjon med 4. dose til personer over 80 år, men med et intervall på minst tre måneder siden forrige dose. I Tyskland tilbys den 4. dosen til sykehjemsbeboere, personer over 70 år, samt til helsepersonell med pasientnært arbeid. STIKO anbefaler kun mRNA-vaksinene fra Pfizer/BioNTech og Moderna som gis tidligst tre måneder etter 1. oppfriskningsdose, mens til helsepersonell bør det gå minst seks måneder mellom 1. og 2. oppfriskningsdose. Nederlandske helsemyndigheter anbefaler en 4. vaksinedose til sykehjemsbeboere, personer over 70 år, voksne med Downs syndrom, samt personer med alvorlig svekket immunforsvar. I Finland tilbys den 4. dosen til personer over 80 år, samt til sykehjemsbeboere. Den 4. dosen kan gis minst 3 m. etter 3. dosen.

### De nordiske landene

[REDACTED]

## 11 Holdning til ytterligere doser

FHI har via Norstat gjennomført en spørreundersøkelse i uke 10 blant et utvalg på 1000 personer om koronavaksinasjon. På spørsmål om de vil takke «ja» eller «nei» dersom de blir tilbudt en 4. dose koronavaksine, svarer 65 % at de vil takke «ja» til tilbudet (Se figur 21).

Det er de eldste i aldersgruppene over 60 år som er mest positive, blant disse svarer 83 % at de vil takke «ja». Lavest andel sees i aldersgruppen 18-29 år hvor 43 % svarer at de vil takke ja til en ytterligere oppfriskningsdose. Erfaringsmessig har også en stor andel av de som er usikre valgt å følge anbefalingene fra helsemyndighetene.

<sup>117</sup> Ministère des Solidarités et de la Santé. (2022). DGS-Urgent. N°2022\_16. Vaccination contre la covid-19 des personnes severement immunodeprimees et de l'entourage des personnes a risque de formes graves de la maladie. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_no2022-16\\_vaccins\\_personnes\\_immunodeprimes .pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no2022-16_vaccins_personnes_immunodeprimes.pdf)

<sup>118</sup> NHS. (2022). [Spring booster vaccination, 21.03.22](#)

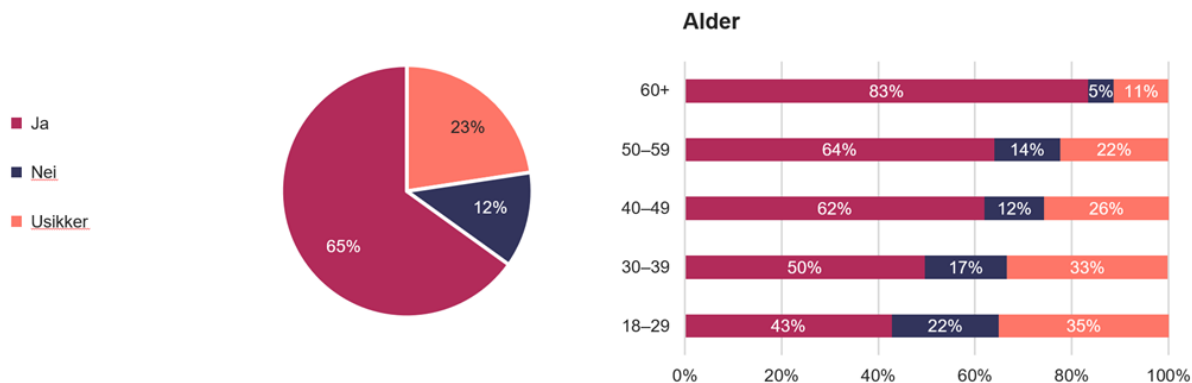
<sup>119</sup> Folkhälsomyndigheten. (2022). Beslutsunderlag om rekommendation av en andra påfyllnadsdos (dos 4) av covid-19-vaccin. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/5ca268f3cb594012a821b4f797b3e8d3/beslutsunderlag-om-rekommendation-av-en-andra-pafyllnadsdos-dos-4-av-covid-19-vaccin.pdf>

<sup>120</sup> Robert Koch Institut. (2022). Epidemiologisches Bulletin. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07\\_22.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07_22.pdf? blob=publicationFile)

<sup>121</sup> Gouvernement. (2022). Les Réponses À Vos Questions Sur L'épidémie De Covid-19. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/questions-reponses#rappelvaccinal>

<sup>122</sup> Health Council of the Netherlands. (2022). Tweede boostervaccinatie tegen COVID-19. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2022/02/18/tweede-boostervaccinatie-tegen-covid-19>

<sup>123</sup> THL. (2022). [THL suosittellee 80 vuotta täyttäneille ja hoivakodeissa asuville iäkkäille neljättä koronarokoteannosta, 24.03.22](#)



**Figur 21.** Resultater fra spørreundersøkelse, svar på tilbud om en fjerde koronavaksinedose

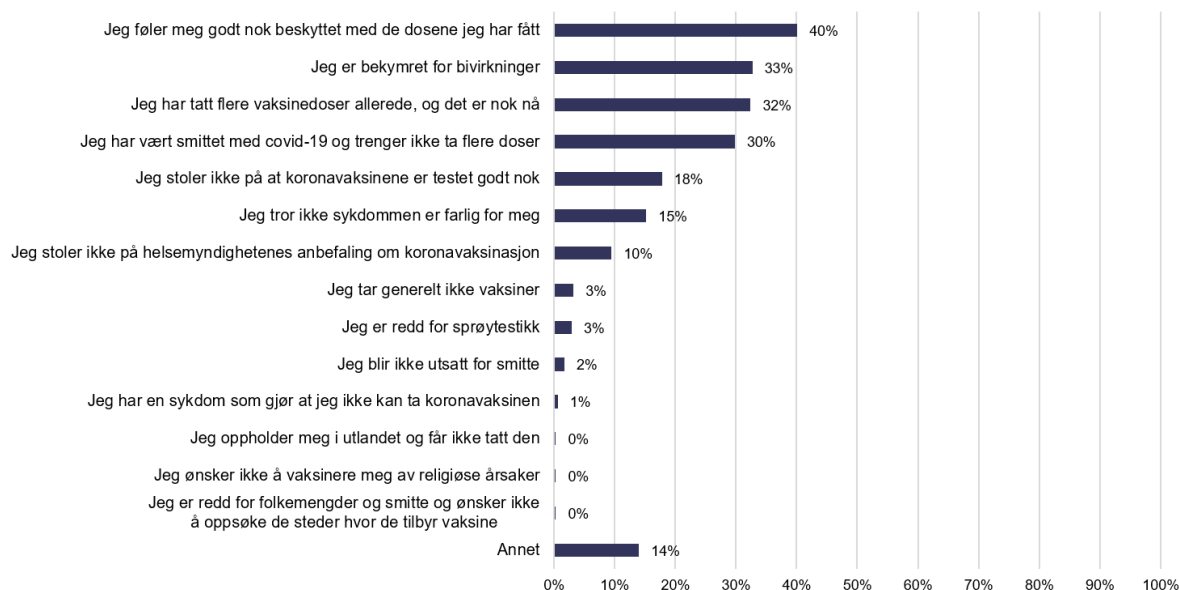
De vanligste årsakene til hvorfor man ønsker å takke «ja» til en ny dose var tillitt til helsemyndighetene og deres anbefalinger, at man ønsker å unngå å bli alvorlig syk eller bli innlagt på sykehus og bidra til mindre smittespredning (Se figur 22).



**Figur 22.** Resultater fra spørreundersøkelse

De vanligste årsakene til at man er usikker eller vil takke «nei» til ytterligere doser var i denne undersøkelsen at man føler seg godt nok beskyttet, er bekymret for bivirkninger, føler man har tatt nok doser og at man har vært smittet og dermed ikke trenger flere doser (Se figur 23). Det er knyttet større usikkerhet til årsaker til hvorfor de er usikre eller takker «nei» ettersom det er færre respondenter i disse kategoriene.

«Hvorfor er du usikker / vil du takke nei dersom du tilbys en ny dose (4. dose) med koronavaksine?»



Figur 23. Resultater fra spørreundersøkelse

## 12 Eksterne innspill

### 12.1 Innspill fra NITAG / Referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram

FHI hadde møte med Referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram den 23.03.2022.

I møtet ble behovet for ytterligere vaksinedoser til eldre over 65 år og personer med alvorlig svekket immunforsvar diskutert. Møtedeltakerne var i stor grad enige om at det per nå ikke er behov for en generell anbefaling om ytterligere doser. Deltakerne belyste argumenter som sannsynlig nedadgående smittetrend mot sommeren, tilgjengelighet av medikamenter som reduserer risiko for alvorlig forløp av covid-19, hybridimmunitet som bidrar til beskyttelse mot alvorlig sykdom, samt befolkningens motivasjon og eventuell vaksinetretthet. Befolkningens manglende motivasjon for hyppig vaksinerer er spesielt gjeldende ved vurdering av vaksine før sommeren i forhold til neste vintersesong, når trolig smitten vil øke igjen. Et usikkerhetsmoment som ble fremhevet var hvordan økt reisevirksomhet til utlandet i vår- og sommermånedene vil påvirke smitteutviklingen, både nasjonalt og internasjonalt.

Dersom det blir behov for vaksinerer av eldre over 65 år påpekte møtedeltakerne at man bør differensiere blant enkelte grupper, som andre land har gjort. Eksempelvis mente noen deltakere at ytterligere vaksinasjon av sykehjemsbeboere kan være mer relevant grunnet risiko for smitteutbrudd, enn for yngre eldre som bor hjemme.

Møtedeltakerne belyste egne erfaringer med vaksinasjon av immunsupprimerte grupper, og mulige årsaker til hvorfor vaksinasjonsdekningen for 4. dose er relativt lav. Enkelte personer med svekket immunforsvar har antagelig manglende forståelse for hvilke medisiner eller sykdommer som gir indikasjon for immunsuppresjon. I tillegg opplevde noen deltakere at pasienter med svekket immunforsvar tror en ytterligere vaksinedose vil gi flere eller mer alvorlig bivirkninger. Det var enighet om at god kommunikasjon og forståelig informasjon til immunsupprimerte grupper er viktig, enten fra FHI eller fra behandlende lege.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 13 Globalt perspektiv

Før det tilbys ytterligere vaksinedoser i Norge eller andre land med en høy vaksinasjonsdekning, vil det i et globalt perspektiv være en bedre anvendelse av vaksinene å bruke dem i land der pandemisituasjonen er mer uforutsigbar og vaksinasjonsdekningen er lav. Økt vaksinasjonsdekning er viktig som et preventivt tiltak på både individ og samfunnsnivå, selv nå som omikronvarianten sprer seg raskt og med en lavere sykdomsalvorlighet. Som tydelig formulert av WHO er ikke pandemien over, og særlig ikke i land med lav vaksinasjonsdekning. Det er per 13.03.2022 satt 10,7 milliarder covid-19 vaksiner globalt, men disse er meget skjevt fordelt og særlig det afrikanske kontinent ligger langt bak i vaksinasjonsdekning. I lavinntektsland generelt er kun 9,2 % av befolkningen grunnvaksinerte.<sup>124</sup> WHO har en uttalt målsetting om 70 % vaksinasjonsdekning i alle verdens land innen midten av 2022, og per februar 2022 er 116 av verdens land langt fra å kunne oppnå et slikt mål. Dette står i sterk kontrast til at mange rike land nå begynner å få høy vaksinasjonsdekning med grunnvaksinasjon og også med oppfriskingsdoser mange steder. WHO's generaldirektør omtaler dette som både en moralsk og epidemiologisk svikt.

En videre global pandemi med knapphet på vaksiner, ujevn fordeling og grupper av befolkningen som forblir uvaksinert øker risikoen for at nye varianter kan oppstå, som igjen kan bli globalt dominerende og også ramme Norge. Strategiske føringer fra WHO med hensyn på vaksinefordeling tilsier at grunnvaksinering med to doser vaksine i alle land bør prioriteres foran revaksinasjon, med mindre fallende immunitet eller mangel på beskyttelse som følge av nye varianter gjør seg gjeldende. Både etiske perspektiver og anbefalte strategiske tiltak på globalt nivå for å stoppe pandemien tilsier at den videre vaksinasjonsstrategien i Norge også må vurderes i en slik sammenheng. Tilstrekkelig grunnvaksinering mot covid-19 i andre land, og særlig de områder vi har mest kontakt med, vil også bidra til beskyttelse i Norge.

Beredskapshensyn i Norge må hele tiden vektas mot den begrensede tilgangen til vaksiner i verden. Det er mer krevende å donere vekk doser som allerede er mottatt til Norge enn å donere de direkte fra produsent. Norge bør fortsette å være en aktiv bidragsyter til Covax, og FHI må spille en aktiv rolle i WHO-systemet for å bidra til best mulig vaksinasjonsstrategier for verdens fattigste land. Dette må skje samtidig som FHI jobber internasjonalt for tilgang, etterspørsel og økt produksjon, samt å fortsette å donere de dosene Norge selv kan avstå.

---

<sup>124</sup> WHO. (2022). WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>