

Vurdering av vaksinasjon under utbruddet av apekopper

22. juli 2022

Innhold

Bakgrunn	2
Vaksiner	3
Generelt om koppevaksiner	3
MVA-vaksine mot apekopper	3
Vaksinens sikkerhetsprofil	4
Data om bruk av vaksinen som preeksoneringsvaksinasjon (PrEP)	4
Data om bruk av vaksinen som posteksponeringsvaksinasjon (PEP)	5
Vurdering	6
ECDCs vurdering	7
Internasjonale vurderinger og erfaringer	8
Vaksinasjonsstrategi for Norge	9
Preeksoneringsvaksinasjon	10
Posteksponeringsvaksinasjon	12
Konklusjon	14
Formål og muligheter	14
Anbefaling	14
Praktisk gjennomføring	15

FHI anbefaler at:

- Det svært begrensede antallet doser som mottas i 2022 brukes til å vaksinere personer som har vært utsatt for smitte og som regnes som høyrisiko nærkontakter etter individuell vurdering av fordeler og ulemper ved vaksiner (posteksponeringsprofylakse).
- På lengre sikt, gitt tilgang på flere vaksinedoser, bør personer med særlig høy risiko for å bli smittet prioriteres for vaksiner (preeksoneringsprofylakse)

Vurderingen er basert på dagens situasjon, kunnskap og tilgang til et svært begrenset antall vaksiner. Ved endringer i disse forutsetningene vil vi gjennomføre ny vurdering og komme med oppdaterte anbefalinger.

Bakgrunn

Apekopper forårsakes av monkeypoxviruset (MPXV). Reservoaret for viruset er dyr, sannsynligvis gnagere og ekorn i noen afrikanske land. Viruset kan smitte mellom dyr og mennesker og mellom mennesker. Smittemåte er primært gjennom kontakt med smittet dyr eller menneske. Det finnes to varianter av viruset, den vestafrikanske og den sentralafrikanske varianten. Den vestafrikanske varianten har et mildere sykdomsforløp og lavere dødelighet enn den sentralafrikanske. Det er den vestafrikanske varianten som er påvist i det pågående utbruddet.

Apekopper er endemisk i noen land i Sentral- og Vest-Afrika og har hatt økende forekomst de siste årene. Dette har sannsynligvis sammenheng med at en stadig mindre andel av befolkningen er koppevaksinert. Man har tidligere kun sett enkelte importtilfeller med smitte med apekopper utenfor endemiske land, og slike tilfeller har de siste årene vært knyttet til reiser til Nigeria.

Inkubasjonstiden er vanligvis 6-13 dager, men kan være opptil 21 dager. Sykdommen går normalt over av seg selv i løpet av 2-4 uker, men kan hos noen gi alvorlig forløp. Små barn, gravide og immunsupprimerte har høyere risiko for alvorlig forløp. Smittesporing og isolering av smittede anses som effektivt for å begrense smittespredning.

Siden mai 2022 har en rekke land utenfor endemiske områder meldt om tilfeller av apekopper, i hovedsak blant menn som har sex med menn (MSM). I det pågående utbruddet er det i hovedsak rapportert om smitte i forbindelse med intim/sekseuell kontakt. Det antas at smitten skyldes høy grad av nærkontakt ved sekseuell kontakt. Det er påvist MPXV med PCR fra sæd og urin, men det er uklart hvilken rolle dette har for videre smitte.

Symptombildet under det pågående utbruddet er noe ulikt det som er tidligere beskrevet, og det er i all hovedsak rapportert om mild sykdom¹. Det er hyppig rapportert om feber, sykdomsfølelse og glandelsvulst etterfulgt av lesjoner noen dager senere, men forekomsten av systemiske symptomer er noe lavere rapportert enn ved tidligere utbrudd. Svært mange har rapportert om få lesjoner til forskjell fra tidligere der det var angitt at ~50% hadde over 100 lesjoner, og lokalisasjonen er atypisk. Mens det tidligere har vært angitt at lesjonene starter sentralt på kroppen og spres sentrifugalt, er det i dette utbruddet svært mange med kun én eller noen få lesjoner anogenitalt, uten det "klassiske" utseende. Sykdommen kan medføre smerter hos enkelte. Det har vært få med alvorlig, innleggelseskrevenne sykdom og ingen dødsfall så langt. Om lag 10 % av tilfellene i Europa har hatt behov for sykehusinnleggelse hovedsakelig for at de ikke kan isoleres i hjemmet, smertelindring og/eller behandling av sekundærinfeksjoner. Årsaken til det endrede symptombildet er uklart, men det kan tenkes at det skyldes dårligere diagnostikk og underrapportering i endemiske land, slik at milde tilfeller ikke rapporteres. Det kan også ha sammenheng med endret smittevei, eller at det er hovedsakelig voksne personer som er smittet i dette utbruddet.

Målet med smitteverntiltak ved utbrudd av apekopper er unngå alvorlige sykdomstilfeller, redusere sykdomsbyrden i befolkningen/målgruppen, og å begrense/stanse smittespredning for å kontrollere utbruddet.

¹ Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Monkeypox Surveillance Bulletin. 13.07.22.
<https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/>

Vaksiner

Generelt om koppevaksiner

Det finnes per i dag ikke vaksiner som er utviklet spesifikt mot apekopper. Vaksinen som kan være aktuell til bruk som pre- eller posteksponeringsprofylakse er utviklet for å forebygge kopper. Koppevaksinene deles inn i første-, andre- og tredjegerasjonsvaksiner:

Førstegenerasjonsvaksiner ble laget før kopper ble utryddet. Kukoppeviruset (vacciniavirus) ble dyrket på dyrehud eller egg og med risiko for kontaminasjon av andre mikroorganismer. Vaksinen er levende og replikerende (har evne til å formere seg i verten etter vaksinasjon). Vaksinene er produsert under forhold som ikke er godkjent etter dagens regelverk og har til dels store bivirkninger. Det er ikke aktuelt å bruke disse vaksinene for å forebygge apekopper.

Andregenerasjonsvaksiner er basert på de klassiske vacciniavirusstammene, fortrinnsvis stammer som var kjent for å ha moderate / få bivirkninger. Vaksinene produseres med moderne teknologi i cellekultur. Vaksinene er levende og replikerende (har evne til å formere seg). Vaksinene administreres ved en spesiell administrasjonsmåte med å lage sår i huden med en gaffeldelt nål. Andregenerasjonsvaksiner kan medføre tilsvarende alvorlige bivirkninger som førstegenerasjonsvaksinene, slik som eczema vaccinatum, progressiv vaccinia og encefalitt. ACAM2000 er en kommersielt tilgjengelig andregenerasjonsvaksine som er godkjent for bruk mot kopper i USA. Det er foreløpig ikke aktuelt å bruke disse vaksinene for å forebygge apekopper, grunnet risikoen for bivirkninger.

Tredjegerasjons koppevaksine inneholder vacciniavirus som er svekket gjennom mange passasjer slik at de ikke replikerer. Den største fordelen med bruk av ikke-replikerende virusstammer i vaksinen er at de alvorlige bivirkningene ved første og andregenerasjonsvaksiner unngås. Vaksinen administreres dessuten subcutant (under huden). Som primærvaksinasjon gis vaksinen som to doser.

Folkehelseinstituttet forvalter et lager med koppevaksine til bruk ved evt. utbrudd av kopper. Planen er å opprettholde størrelsen på beredskapslageret med koppevaksiner.

MVA-vaksine mot apekopper

Den eneste vaksinen som vurderes som aktuell til bruk mot apekopper i Norge er en tredjegerasjons koppevaksine markedsført som Imvanex i Europa, Jynneos i USA og Imvamune i Canada. Disse vaksinene er basert på viruset Modified Vaccinia Ankara (MVA) og begrepet MVA-vaksine brukes som en fellesbetegnelse på disse vaksinene. Vaksinene er i prinsippet svært like, men det er forskjellig produksjonsprosess og kvalitetsspesifikasjoner. Disse forskjellene anses ikke å påvirke vaksinenes kvalitet.

Det er per i dag svært begrenset tilgang på Imvanex. Derfor har HERA, EUs helseberedskaps- og tiltaksmyndighet, inngått avtale med produsenten Bavarian Nordic om kjøp av Jynneos til bruk i det pågående apekoppeutbruddet. Norge er forespeilet å få ca 1400 doser av denne MVA-vaksinen, og første levering trolig i månedsskiftet juli/august 2022². Dette vil for eksempel være nok til å

² E-postkorrespondanse med HERA

fullvaksinere om lag 700 personer med to doser. Det vil trolig ikke være flere vaksinedoser tilgjengelig før i 2023.

I Europa er MVA-vaksinen godkjent mot kopper hos voksne over 18 år, mens den i USA også er godkjent til forebygging av apekopper. European Medicines Agency (EMA) har vurdert om vaksinen også skal godkjennes for bruk til å forebygge apekopper i Europa, og 22. juli kom nyheten om at Imvanex anbefales godkjent til å forebygge apekopper³. EMA utarbeidet også en anbefaling om mulig bruk av vaksinen før godkjenning⁴.

Som primærvaksinasjon gis MVA-vaksine som to doser med minimum 28 dagers mellomrom. Hvorvidt én dose beskytter mot infeksjon er usikkert, men Pittman et al⁵ har vist at MVA-vaksine gir tilsvarende beskyttelse mot kopper 14 dager etter første dose som etter vaksinerings med ACAM2000. Det europeiske smitteverninstituttet, ECDC, vurderer at en dose MVA-vaksine gir rask beskyttelse mot apekopper, og at andre dose hovedsakelig vil forlenge beskyttelsen⁶.

Det er ikke publisert data eller gjort forsøk som kan belyse om vaksinasjon reduserer transmisjon av MPXV. Forbigående viremi er observert i vaksinerte dyr. Det er derfor usikkert om vaksinen kan forhindre videre smitte.

Vaksinens sikkerhetsprofil

FDA's vurdering av Jynneos angir at vaksinenes sikkerhet er testet hos mer enn 7800 personer, inkludert HIV-positive og personer med atopisk eksem (ca. 10%)⁷. De vanligste lokale bivirkninger er smerte, rødhet, hevelse, kløe og indurasjon. De vanligste systemiske bivirkningene er muskelsmerter, hodepine og utmattelse, men påvirkning av hjertefunksjon (*cardiac adverse events of special interest*) er ført opp under mulige bivirkninger i preparatomtalen. Generelt er bivirkningene av kort varighet og forekomsten av alvorlige bivirkninger (Grad 3) er lav.

Data om bruk av vaksinen som preeksponeringsvaksinasjon (PrEP)

Fordi kopper er utryddet, er det ikke mulig å vise klinisk effekt mot kopper og det er ikke etablert et korrelat for beskyttelse for MVA- vaksine. Vaksinen er derfor godkjent mot kopper basert på immunologisk sammenlikning (non-inferiority) med en replikerende 2. generasjonsvaksine,

³ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-imvanex-prevention-monkeypox-disease>

⁴ EMA. Possible use of the vaccine Jynneos against infection by monkeypox virus. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/possible-use-vaccine-jynneos-against-infection-monkeypox-virus_en.pdf

⁵ Pittman et. al. Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara as a Vaccine against Smallpox. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722150/>

⁶ ECDC. Monkeypox multi-country outbreak - first update. 08 July 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monkeypox-multi-country-outbreak-first-update>

⁷ Package Insert – JYNNEOS <https://www.fda.gov/media/131078/download>

ACAM2000. I tillegg er godkjenningen basert på støttende data som viser beskyttelse mot apekopper i aper⁸.

For apekopper er to doser Imvanex gitt med 28 dagers mellomrom vist å gi beskyttelse mot død i aper som er blitt påført smitte med levende apekoppevirus intravenøst. Vaksinen beskyttet også aper mot død etter intratrakeal påføring, men ikke 100%. I én av studiene overlevde 8 av 10 aper som hadde fått to vaksinedoser og 9 av 10 som hadde fått én dose⁹. Vaksinen *ga ikke* steril immunitet, og det ble påvist virus i blod (viremi) i dagene etter påføringen. Til sammenlikning ble det ikke påvist viremi i aper som hadde fått én dose ACAM2000 (replikerende vaksine).

Det foreligger per i dag ingen sikre data som beskriver effekt av vaksine mot apekopper i mennesker. Data fra Zaire innsamlet på 1980-tallet antyder imidlertid at førstegenerasjons koppevaksine brukt i vaksinasjonsprogrammet ga ca 85% effektivitet mot apekopper. Det er imidlertid knyttet usikkerhet til dette estimatet¹⁰. Innsamling av data foregikk under vanskelige forhold i rurale områder. Selv om adekvat diagnostikk var tilgjengelig, er det usikkerhet knyttet til antall smittekontakter per tilfelle. Videre er beregnet angrepsrate som ligger til grunn for effektestimaten basert på et lite antall tilfeller.

Til tross for usikkerhet rundt effektestimaten for førstegenerasjons koppevaksine mot apekopper, er det gode holdepunkter for at Imvanex/Jynneos beskytter mot apekopper når den gis profylaktisk i hht. godkjent dosering (posologi) før eksponering. Det er mer usikkert om hvorvidt én dose beskytter og hvor lenge beskyttelsen mot apekopper varer etter to, evt. én dose. Immunitet i form av nøytraliserende antistoffer faller raskt innen seks måneder etter andre dose og kun 5 % har nøytraliserende antistoffer etter to år.

Data om bruk av vaksinen som posteksponeringsvaksinasjon (PEP)

Flere land anbefaler vaksinasjon *etter* eksponering, selv om vaksinen ikke er godkjent til slik bruk. CDC skriver at vaksinen trolig er effektiv for å beskytte personer mot apekopper hvis den gis innen fire dager etter eksponering og at hvis den gis 4-14 dager etter eksponering, antas vaksinasjon å redusere symptomer, men ikke forebygge sykdom¹¹.

Det foreligger ikke data for effekt av posteksponeringsvaksinasjon hos mennesker. Earl et al¹², har imidlertid vist at én dose MVA-vaksine beskyttet aper (n=10, 100% overlevelse) mot dødelig dose med MPXV gitt intravenøst fire dager etter vaksinasjon. Til sammenlikning overlevde bare 20% av dyrene i gruppene som enten var vaksinert med en førstegenerasjonsvaksine eller som var uvaksinert. Studien viser også at det ikke ble oppnådd steril immunitet. Relativt høye nivåer av virus

⁸ EMA. Assessment report. Imvanex. 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imvanex-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁹ EMA. Assessment report. Imvanex. 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imvanex-epar-public-assessment-report_en.pdf

¹⁰ Fine et al. The Transmission Potential of Monkeypox Virus in Human Populations. 1988. <https://academic.oup.com/ije/article/17/3/643/729853>

¹¹ Monkeypox and Smallpox Vaccine Guidance: Centers for disease control and prevention (CDC)

¹² Earl PL et al. Rapid protection in a monkeypox model by a single injection of a replication-deficient vaccinia virus. 2008. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0804985105>

(10^5 - 10^6 virus/ml) ble påvist i blodet til og med dag 9. Ved dag 12 var viruskonsentrasjonen under deteksjonsgrensen.

Det er usikkert om disse resultatene faktisk understøtter bruk av vaksine til post-eksponeringsvaksinasjon. Dyrene ble påført viruset gjennom intravenøs injeksjon, noe som ikke nødvendigvis er representativt for humansmitte. Videre kan man ikke utelukke at en etablert infeksjon forut for vaksinasjon kan ha negativ innvirkning på beskyttelsen. Det er beskrevet at MPXV-spesifikke T-celler hos personer som har gjennomgått MPXV-infeksjon har redusert evne til å aktiveres i nytt møte med MPXV¹³.

Vurdering

Selv om det foreløpig er svakt kunnskapsgrunnlag, antar vi at vaksinasjon med MVA-vaksiner kan forebygge apekopper, inkludert alvorlig sykdom. Grupper som er spesielt utsatt for alvorlig sykdom kan ha særlig nytte av vaksinasjon.

Det foreligger ikke data som tilsier at vaksinasjon kan mildne symptomene hos personer som allerede har fått symptomer på apekopper. Det finnes godkjent behandling (Tecovirimat) til behandling av apekopper¹⁴ og det vil være viktig å få tilgang til denne medisinen i Norge. Dette ansees som et mer effektivt tiltak for risikopasienter som har utviklet symptomer.

Vi antar også at vaksinasjon med MVA-vaksiner i noen grad kan forebygge smitte og videre smitte og slik bidra til å begrense utbruddet. Her er imidlertid kunnskapsgrunnlaget enda svakere.

I dagens situasjon er det aktuelt med tre strategier for vaksinasjon mot apekopper:

1. **Preeksponeeringsvaksinasjon** (også kalt preeksponeeringsprofylakse, PrEP). Personer vaksineres før de eksponeres for viruset, altså slik man normalt benytter vaksiner. Siden risikoen for å bli smittet er så ujevnt fordelt i befolkningen og vaksinen er tilgjengelig i et begrenset antall, er slik vaksinasjon mest aktuelt for personer med høyest risiko for å bli smittet.
2. **Posteksponeeringsvaksinasjon** (også kalt posteksponeeringsprofylakse, PEP). Personer vaksineres så raskt som mulig etter eksponering for smitte. Vaksinasjon bør tilbys så tidlig som mulig etter eksponering, helst innen 4 dager, men kan vurderes opp til 14 dager etter siste eksponering. Personer som allerede har fått symptomer, bør ikke vaksineres. Det er usikkert om posteksponeeringsvaksinasjon reduserer videre smitte, og vaksinerte bør derfor følge smittevernråd på lik linje med uvaksinerte kontakter.
3. **Kombinasjon av preeksponeerings- og posteksponeeringsprofylakse.**

¹³ Hammarlund E et al. Monkeypox virus evades antiviral CD4⁺ and CD8⁺ T cell responses by suppressing cognate T cell activation. 2008. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0800589105>

¹⁴ Tecovirimat SIGA. Product Information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga#product-information-section>

ECDCs vurdering

Det europeiske smitteverninstituttet, ECDC, har i sin siste risikovurdering 11. juli¹⁵ vurdert bruk av MVA-vaksine mot apekopper. De har utført en matematisk modellering for å vurdere effekt av vaksinasjon mot smitteverntiltak for å begrense utbruddet. Som beskrevet over, er det mange usikkerhetsmomenter rundt effekt av vaksinen, og dette gjør at det knyttes usikkerhet til resultatene av modelleringen.

Resultatene av modelleringen viser at vaksinasjon øker sannsynligheten for å begrense utbruddet.

- Preeksporeringsvaksinasjon (PrEP) vurderes som den mest effektive strategien for å begrense utbruddet. Slik vaksinerer er spesielt viktig dersom man har mindre effektiv smittesporing, men har også stor effekt i settinger med mer effektiv smittesporing. I en utbruddssituasjon, vil målrettet PrEP vaksinasjon kunne bidra til å begrense utbrudd.
- Posteksporeringsvaksinasjon (PEP) av kontakter kan gi en tilleggseffekt på utbruddsbegrensning, gitt høyt nivå av vaksineopptak og effektiv smittesporing.

ECDC påpeker at det mangler kunnskapsgrunnlag om vaksineeffekt av MVA-mot apekopper, inkludert hvorvidt posteksporeringsvaksinasjon kan forebygge eller begrense sykdom. Det mangler også data om langtidsimmunitet. Det er lite data om risikogrupper. ECDC vurderer likevel at immunsupprimerte, gravide og små barn kan være mer utsatt for alvorlig sykdom¹⁶. Selv om det er begrensede data på bruk hos gravide samt dyrestudier har det hittil ikke blitt identifisert data som tilsier spesifikk grunn til bekymring for fertilitet eller fosterskader. Sikkerhet og effekt av MVA-vaksine hos barn er foreløpig ikke etablert, men erfaringene med lignende vaksiner inkludert MVA-vaksiner brukt i koppevaksinasjon på 70-tallet er betryggende.

ECDC peker på muligheten for å bruke kun én dose vaksine, gitt begrensingen på vaksinetilgang internasjonalt, og refererer til en artikkel i Science som beskriver at en dose trolig kan medføre rask beskyttelse, og at den andre dosen hovedsakelig bidrar til å forlenge tiden man er beskyttet¹⁷. Posteksporeringsvaksinerer gis i UK som én dose, med mulighet for andre dose ved kontinuerlig risiko for smitte. Canada gir én dose, med mulighet for en andre dose etter 28 dager dersom pasienten fortsatt ikke har symptomer¹⁸.

¹⁵ ECDC. Monkeypox multi-country outbreak - first update. 08 July 2022.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monkeypox-multi-country-outbreak-first-update>

¹⁶ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monkeypox-multi-country-outbreak-first-update>

¹⁷ Science. There's a shortage of monkeypox vaccine. Could one dose instead of two suffice? 01 July 2022.

<https://www.science.org/content/article/there-s-shortage-monkeypox-vaccine-could-one-dose-instead-two-suffice>

¹⁸Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). 2022. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-imvamune-monkeypox/guidance-imvamune-monkeypox-en.pdf>

ECDC konkluderer basert på vurderinger av data om vaksineeffekt og modelleringsresultatene at:

- Massevaksinasjon mot apekopper er *ikke* anbefalt
- **Preeksponeringsvaksinasjon (PrEP)** er den mest effektive strategien for å begrense utbruddet med bruk av vaksine, gitt høy oppslutning i målgruppa, og at vaksinasjon brukes som et tillegg til effektiv smittesporing og isolasjon av tilfeller.
 - Målrettet vaksinasjon av mindre grupper individer med høy risiko for eksponering kan ha stor effekt for å begrense utbrudd.
 - Man kan vurdere å tilby vaksine til grupper av MSM basert på risikovurdering etter bestemte kriterier (for eksempel risikoadferd med multiple og tilfeldige seksualpartnere, eller basert på andre markører slik som nylig historikk med bakteriell seksuelt overførbart infeksjon).
 - Vaksinasjon kan også vurderes til helsepersonell eller laboratoriepersonell basert på risikovurdering.
- **Posteksponeringsvaksinasjon (PEP)** av identifiserte kontakter er mest effektivt ved effektiv smittesporing og høy oppslutning om vaksinasjon.
 - Prioriterte grupper er nærkontakter til bekreftede tilfeller med høy risiko for smitte (primært husstandsmedlemmer og seksualpartnere).
 - Av disse er kontakter som selv har høyere risiko for å utvikle alvorlig sykdom prioritert, inkludert barn, gravide og immunsupprimerte individer.
 - Man kan også vurdere ringvaksinasjon, med å tilby vaksinasjon av nærkontakter samt deres kontakter.
 - Vaksinasjon bør ideelt sett skje innen de fire første dagene etter eksponering, og inntil 14 dager etter eksponering.
- **Kombinasjon (PrEP og PEP)**. Grunnet det begrensede tilfanget på vaksine, anbefaler ECDC å vurdere en strategi med å tilby vaksinasjon til nærkontakter av tilfeller (PEP) som første strategi, og å vurdere målrettet vaksinasjon til grupper med høy risiko for eksponering når flere doser blir tilgjengelig (PrEP).

Internasjonale vurderinger og erfaringer

WHO anbefaler i en foreløpig veiledning fra 14. juni, utviklet i samråd med Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Ad-hoc Working Group on smallpox and monkeypox vaccines, heller ikke massevaksinasjon for apekopper på dette stadiet. De anbefaler vaksinasjon basert på en vurdering av risiko og fordeler for det enkelte tilfelle. Posteksponeringsvaksinasjon av kontakter bør skje så raskt som mulig og helst innen fire dager etter eksponering. Preeksponeringsvaksinasjon kan vurderes for helsepersonell og laboratoriepersonell med økt risiko for smitte, og ellers andre som kan ha økt risiko for smitte basert på nasjonale vurderinger. Vaksineringsstrategier må understøttes av overvåkning, smittesporing og god kommunikasjon. De understreker også at bruk av vaksiner burde gjøres som en del av systematiske studier¹⁹.

UKHSA²⁰ påpeker at det er svært begrensede data om effekt av posteksponeringsvaksinasjon med MVA-vaksiner. De anbefaler derfor at PEP kun tilbys til kontakter der man har høyest sannsynlighet

¹⁹ WHO. Vaccines and immunization for monkeypox: Interim guidance, 14 June 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/who-mpx-immunization-2022.1>

²⁰ UKSHA. Monkeypox outbreak: vaccination strategy. 21 June 2022. <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-outbreak-vaccination-strategy>

for fordelaktig effekt, basert på tid etter eksponering og på individuell risiko for individet. PEP anbefales til høyrisikokontakter eller helsepersonell, ideelt sett innen 4 dager etter eksponering, men kan gis opptil 14 dager etter eksponering for personer med høy risiko for alvorlig sykdom eller som har vedvarende eksponering for smitte. De med høyest individuell risiko bør prioriteres, dette inkluderer barn under 10-11 år, gravide og immunsupprimerte.

For preeksponeringsvaksinasjon anbefaler UKSHA at vaksine bør tilbys så snart som mulig til MSM med høyest risiko for smitte grunnet et høyt antall kontakter. UKSHA anslår at man kan identifisere personer med høyest risiko basert på ulike markører, slik som nylig historikk med multiple partnere, deltagelse i gruppesex, besøk på sexklubber eller nylig diagnose med bakteriell seksuell overførbart infeksjon. De anbefaler også preeksponeringsvaksine for helsepersonell med høy risiko for eksponering. I dette utbruddet anbefaler UKSHA å prioritere første dose av vaksinen, mens andre dose kun bør tilbys personer som kontinuerlig fortsetter å ha økt risiko for smitte.

I EU er det foreløpig få land som anbefaler MVA-vaksine, enten som posteksponeringsvaksine og/eller som preeksponeringsvaksine, og det er ikke en enhetlig vaksinestrategi. Basert på informasjon fra møte i Helse sikkerhetskomiteen og fra EWRS-meldinger er det flere land som nå vurderer hvilken vaksinestrategi de skal implementere.

I følge ECDCs risikovurdering 11. juli har Spania, Frankrike, Italia, Tyskland, Nederland, Irland og Danmark publisert informasjon om at de tilbyr vaksine til kontakter (posteksponeringsvaksinasjon). Tyskland og Frankrike tilbyr også vaksine som preeksponeringsprofylakse, til personer med økt risiko for eksponering; MSM og transpersoner med hyppig bytte av partner og laboratoriepersonell i forskningslaboratorier med høy risiko (etter individuell vurdering av biosikkerhetsansvarlig). De tilbyr to doser til disse, med mindre de har fått koppevaksine som barn.

Danmark²¹ har utarbeidet retningslinjer for vaksinasjon, og anbefaler at vaksinasjon kan tilbys nære kontakter med moderat eller høy risiko for smitte med formål om å forebygge alvorlig sykdom (posteksponeringsvaksinasjon). Ettersom hensikten er å forebygge alvorlig sykdom, og at det dreier seg om en vaksine med sparsom vitenskapelig dokumentasjon, vurderer Sundhetsstyrelsen at vaksine kun bør gis etter en konkret og individuell vurdering av spesialist i indremedisin, der man både vurderer risiko for at personen er smittet og risiko for at denne utvikler alvorlig sykdom. Man bør samtidig vurdere risiko for bivirkninger av vaksinen.

Sverige anbefalte også 19. juli at de tilgjengelige vaksinedosene foreløpig kun benyttes som posteksponeringsprofylakse²².

Vaksinasjonsstrategi for Norge

Grunnet det svært begrensede antallet vaksinedoser (1400 doser, nok til å fullvaksinere 700 personer med to doser) vi er forespeilet, vil det i 2022 være nødvendig med en streng prioritering basert på sannsynlighet for smitte og risiko for alvorlig sykdomsforløp. Streng prioritering er også nødvendig

²¹ Sundhetsstyrelsen. Retningslinjer for håndtering af abekopper i Danmark. 30.05.2022. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2022/Retningslinjer-for-haandtering-af-abekopper-i-Danmark>

²² <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2022/juli/begransat-antal-vaccindoser-mot-apkoppor-till-exponerade-personer/>

for å oppnå en god nytte/risiko-balanse for vaksinasjon. Når flere vaksinedoser blir tilgjengelig, vil strategien kunne endres.

Preeksponeringsvaksinasjon

Massevaksinering av hele eller store deler av befolkningen vurderes ikke som hensiktsmessig eller aktuelt på dette tidspunktet.

Preeksponeringsvaksinasjon av personer som har høy risiko for å bli smittet (i dette utbruddet menn, som har sex med menn og som har mange og eventuelt anonyme seksuelle kontakter), vil trolig være den mest effektive strategien for å begrense utbruddet, i kombinasjon med andre tiltak som atferdsendring, smittesporing og isolering av smittede. Vi er usikre på hvordan denne målgruppa bør avgrenses og dermed hvor stor den er, men antar at noen tusen menn kan være aktuelle for vaksinasjon i Norge.

Grovt estimert anslår vi at det er om lag 2000 MSM som anses å kunne være i høy risiko for smitte, og som er aktuelle for prioritering. Til denne gruppen hører personer som får/venter på hiv-forebyggende PrEP, de som nylig har fått påvist seksuelt overført infeksjon (spesielt hiv, syfilis, gonore) eller som selger/bytter seksuelle tjenester^{23, 24, 25}. Det vil trolig også være andre som har multiple og tilfeldige partnere, og som bør få tilbud om vaksine. Størrelsen på denne gruppen er svært usikker.

Ettersom Norge bare mottar 1400 doser MVA-vaksine i 2022, er det foreløpig urealistisk å vaksinere hele denne målgruppen. En slik bruk kan vurderes dersom flere vaksinedoser blir tilgjengelige.

Helsepersonell som har stor sannsynlighet for å eksponeres for smitte kan også vaksineres forebyggende. Helsepersonell som håndterer smittede eller har stor sannsynlighet for å komme i kontakt med smittede personer kan imidlertid effektivt beskytte seg med andre smitteverntiltak, og så langt i utbruddet er det ikke rapporter om smitte til helsepersonell i forbindelse med jobb²⁶. Ansatte i helsetjenesten som har risiko for komplikasjoner ved infeksjon med apekoppevirus, som gravide og ansatte som er immunsupprimert, anbefales ikke å jobbe med personer med mulig, sannsynlig eller bekreftet apekopper. Helsepersonell i førstelinje løper kanskje en noe høyere risiko enn i spesialisthelsetjenesten all den tid det er høyere terskel for å benytte smittevernutstyr og kunne dermed vært mer relevant å vaksinere. På grunn av lav risiko for smitte og begrenset tilgang på vaksinedoser vurderes denne gruppen foreløpig ikke aktuell for vaksine.

²³ FHI. Overvåkning av seksuelt overførbare infeksjoner. Årsrapport 2020.

<https://www.fhi.no/publ/2021/overvakning-av--seksuelt-overforbare-infeksjoner.-arsrapport-2020/>

²⁴ OUS og Olafiaklinikken. Evalueringsrapport: Oppdatering av PrEP-implementeringen i Norge 2019.

<https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/nasjonal-kompetansetjeneste-for-seksuelt-overforbare-infeksjoner/Documents/PrEP%20implementeringen%20i%20Norge.pdf>

²⁵ Pro Senterets årsrapport 2021. <https://prosentret.no/om-pro-sentret/pro-sentrets-publikasjoner/a%cc%8arsrapporter/>

²⁶ <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/>

Preeksoneringsvaksinasjon av personer som har høy risiko for å bli smittet (MSM med mange og tilfeldige partnere) OG som har individuell økt risiko for alvorlig sykdom hvis de smittes av apekopper, kan bidra til å begrense sykdomsbyrde hos en utsatt gruppe. Også her er det svært usikkert hvor mange personer som kan tenkes være aktuelle for slik vaksinasjon.

I tabellen summerer vi opp de viktigste argumentene for og mot preeksoneringsvaksinasjon av enkelte grupper, med utgangspunkt i er at det er få vaksinedoser tilgjengelige nå:

Målgrupper	Argumenter for	Argumenter imot
Personer med høy risiko for smitte: MSM med mange og/eller tilfeldige partnere	Kan trolig forhindre sykdomsutvikling og smittespredning ²⁷	Sparsomt med humane data om effekt, svært svakt kunnskapsgrunnlag om effekt på smittespredning. Vanskelig å avgrense målgruppa Potensielt mange som må vaksineres Vanskelig med rettferdig fordeling av en begrenset ressurs
MSM med høy risiko for smitte og særlig risiko for alvorlig sykdomsforløp (immunsupprimerte)	Kan trolig forhindre alvorlig sykdom	Vanskelig å definere denne gruppen. Vanskelig med rettferdig fordeling av en begrenset ressurs og prioritering av ulike grupper
Helsepersonell	Beskytte mot yrkeseksponering	I 2022 er det i Europa ikke rapportert om at helsepersonell har blitt smittet på arbeid ²⁸ . Potensielt svært mange som må vaksineres Ordinært beskyttelsesutstyr beskytter mot smitte

²⁷ ECDC. Monkeypox multi-country outbreak - first update. 08 July 2022.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monkeypox-multi-country-outbreak-first-update>

²⁸ <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/>

Laboratoriepersonell	Beskytte mot yrkeseksponering	<p>Ingen laboratoriepersonell smittet i forbindelse med sitt arbeid.</p> <p>Potensielt mange som må vaksineres.</p> <p>Svært liten risiko på laboratorier som kun utfører PCR analyser. Ordinært beskyttelsesutstyr og andre biosikkerhetstiltak på laboratoriet beskytter mot smitte.</p> <p>Noe høyere risiko for personell ved laboratorier som dyrker virus, men dette vil utføres på lab med høyere nivå av biosikkerhetstiltak (BSL3). Ikke etablert dyrking av virus i Norge per i dag.</p>
-----------------------------	-------------------------------	--

For alle gruppene er det også en fordel at de vaksinerte trolig ikke vil trenge posteksponeringsvaksinasjon dersom de blir eksponert.

Posteksponeringsvaksinasjon

Effekten av posteksponeringsvaksinasjon er mer usikker enn effekten av preeksponeeringsvaksinasjon. Vaksinasjon etter eksponering kan bidra til å hindre eller begrense sykdom hos den enkelte, men i svært liten grad til å begrense utbruddet. De fleste som smittes i dette utbruddet blir ikke alvorlig syke. Basert på europeiske data²⁸, er det kun ca 8 % av tilfellene som behøver sykehusinnleggelse, og av disse er de fleste innlagt på grunn av at de ikke kan isoleres i hjemmet, på grunn av smerter eller på grunn av sekundærinfeksjoner. Vurderingen er derfor at det gir liten helseeffekt å gi posteksponeringsvaksine til voksne, ellers friske personer.

Grupper som vurderes mest aktuelle for vaksine etter eksponering er nære nærkontakter til bekreftede tilfeller (høyriskokontakter), og spesielt de som selv har høyere risiko for å utvikle alvorlig sykdom. Dette inkluderer barn, gravide og immunosupprimerte individer. For disse gruppene er det lite data om vaksineeffekt og sikkerhet, og vaksine bør kun gis etter en konkret og individuell vurdering av fordeler og ulemper ved vaksinasjon, inkludert risiko for at personen er smittet. Vaksinasjon bør ideelt sett skje innen de fire første dagene etter eksponering, men kan gis inntil 14 dager etter eksponering. Personer som er tidligere koppevaksinert bør også tilbys vaksine etter eksponering dersom de har økt risiko for alvorlig sykdom, da det er usikkert i hvilken grad tidligere koppevaksine beskytter mot sykdom.

I tabellen summerer vi opp de viktigste argumentene for og mot posteksponeringsvaksinasjon av enkelte grupper, med utgangspunkt i er at det er få vaksinedoser tilgjengelige nå:

Aktuelt for	Argumenter for	Argumenter imot
Nærkontakter (seksualpartnere og husstandsmedlemmer)	<p>Økt risiko for smitte</p> <p>Vedvarende eksponering dersom man ikke klarer å isolere seg</p> <p>Kan redusere symptomer/sykdom</p>	<p>Usikker effekt av vaksinasjon etter eksponering, særlig for å forebygge transmisjon</p> <p>Lite alvorlig sykdomsbilde i det aktuelle utbruddet</p> <p>Lite smitte innad i husstander i dette utbruddet</p> <p>Ofte forsinket diagnostikk/ smittesporing, og eksponering tilbake i tid</p> <p>Utfordrende logistikk med å distribuere vaksiner raskt til nærkontaktene</p>
Nærkontakter (høyrisikokontakter) som har særlig risiko for alvorlig sykdom hvis de er smittet (immunsupprimerte, barn, gravide, skrøpelige eldre mm)	<p>Personer med økt risiko for alvorlig sykdom om de smittes.</p> <p>Kan redusere alvorlighet av sykdom.</p>	<p>Usikker effekt av vaksinasjon etter eksponering</p> <p>Vaksinen er ikke godkjent for barn og gravide (men anbefales av ECDC)</p> <p>Ofte forsinket diagnostikk/ smittesporing, og eksponering tilbake i tid</p> <p>Skrøpelige eldre: Er tidligere koppevaksinert og har muligens noe beskyttelse fra denne.</p> <p>Utfordrende logistikk med å distribuere vaksiner raskt til nærkontaktene</p>
Nærkontakter (Helsepersonell) Yrkeseksponering.	<p>Kan redusere symptomer/sykdom</p> <p>Ofte raskere diagnostikk og vaksinasjon kan skje innen 4 døgn etter eksponering.</p>	<p>Usikker effekt av vaksinasjon etter eksponering</p> <p>Ingen helsearbeidere smittet i arbeidet i aktuelt utbrudd²⁹</p> <p>Lav risiko for smitte selv når det ikke er brukt adekvat beskyttelsesutstyr.</p> <p>Utfordrende logistikk med å distribuere vaksiner raskt til der nærkontaktene er</p>

²⁹ <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/>

Konklusjon

Formål og muligheter

Det bør være et mål at grupper i Norge med særlig økt risiko for å bli smittet av apekopper blir tilbudt vaksinasjon. Det vil i første rekke være menn som har sex med menn og som praktiserer usikker sex (mange og/eller tilfeldige partnere). Dersom vaksinasjon er så effektivt mot smitte og sykdom som antatt, vil dette kunne påvirke epidemien i Norge og redusere sykdom.

Foreløpig er det ikke nok vaksiner tilgjengelig til å nå dette målet. Vaksinen er godkjent som et todoseregime, og med bare 1400 doser levert i sommer (og flere sannsynligvis først i 2023) har vi nok til å vaksinere om lag 700 personer med to doser.

Vi kan derfor velge å vaksinere 1) en del av målgruppa nevnt over så langt man rekker (med én eller to doser hver) eller 2) nærkontakter av smittede med økt risiko for alvorlig sykdom (med én dose) eller 3) en kombinasjon der en del av målgruppa får én dose nå og resten av dosene benyttes til nærkontakter med økt risiko for alvorlig sykdom.

Anbefaling

Vi anbefaler å benytte det svært begrensede antallet doser til å vaksinere høyrisiko nærkontakter (PEP) (slik som seksualkontakter, husstandsmedlemmer og andre med betydelig eksponering) etter individuell vurdering av fordeler og ulemper ved vaksinerings. Nærkontakter som har høy risiko for å utvikle alvorlig sykdom dersom de er smittet, prioriteres, men individuell vurdering av fordeler og ulemper skal også gjennomføres. Grupper med økt risiko for alvorlig forløp er små barn, gravide og immunsvekkede. Formålet er å forebygge alvorlig sykdom. Denne strategien er i tråd med hva Danmark og Sverige anbefaler.

Anbefalingen er også i tråd med anbefalingen fra ECDC der det er begrenset tilgang på vaksinedoser, der man tilbyr vaksinasjon til nærkontakter av tilfeller (PEP) som første strategi, og å vurdere målrettet vaksinasjon til grupper med høy risiko for eksponering når flere doser er tilgjengelig (PrEP).

I tillegg anbefaler vi å åpne for å tilby vaksine til nærkontakter i miljø med pågående utbrudd for å begrense utbruddet. Det vil kunne være aktuelt ved hendelser i miljø med mange seksualpartnere hvor det er vanskelig å kartlegge hvem som har vært nærkontakt med hvem. Dette vil være en form for utvidet PEP-bruk, men vil også være i tråd med anbefalingene fra ECDC.

PEP anbefales gitt som en dose innen de 4 første dagene etter eksponering, men kan gis inntil 14 dager etter eksponering for personer med vedvarende risiko for smitte eller personer som har høy risiko for alvorlig forløp. Dose to bør gis tidligst 28 dager etter første dose til personer med vedvarende risiko for smitte.

På lengre sikt, gitt tilgang på flere vaksinedoser, er vår anbefaling å beskytte flest mulig personer med særlig høy risiko for å bli smittet med preeksponeeringsprofylakse. Slik PrEP vil være vanskelig å fordele rettferdig når de første vaksinedosene kommer, siden vi ikke vil ha nok til å vaksinere selv gruppen med høyest risiko (estimert til om lag 2000 personer). Når vi får nok doser til PrEP-

vaksinering, vil dette være effektivt for å forebygge smittespredning og begrense epidemien. I forkant bør det iverksettes et arbeid for å kartlegge grupper med høy risiko for smitte slik at helsetjenesten har oversikt og er forberedt på hvilke grupper som bør tilbys vaksine. Den praktiske gjennomføringen, bruk av kriterier og vurdering av hvem som faktisk skal tilbys PrEP-vaksine bør kartlegges i samarbeid med relevante aktører, organisasjoner og fagmiljøer.

Vi vil i denne omgang ikke anbefale å prioritere personell i helsetjenesten eller medisinsk-mikrobiologiske laboratorier da deres smitterisiko anses som svært lav, blant annet fordi beskyttelsesutstyr vil beskytte godt.

Det er lagt til rette for registrering av MVA-vaksinen i vaksinasjonsregisteret SYSVAK, og det vil være viktig å samle kunnskap om vaksineringen. Det vil i tillegg være viktig at Norge bidrar i systematiske studier på europeisk nivå når slike evt. igangsettes. Norge og de andre nordiske landene har dessuten gode helseregistre og kohorter og bør dermed bidra til å etablere et bedre kunnskapsgrunnlag om vaksinen og håndteringen av utbruddet.

Denne vurderingen er basert på dagens situasjon, kunnskap og tilgang til et svært begrenset antall vaksiner. Ved endringer i noen av disse forutsetningene vil vi gjennomføre ny vurdering og komme med oppdaterte anbefalinger.

Praktisk gjennomføring

Vaksinasjon mot apekopper bør være gratis for den vaksinerte. Vi foreslår derfor at departementet setter inn følgende nye rad i tabellen i blåreseptforskriften § 4 punkt 3 andre ledd:

Det ytes stønad til vaksiner, immunglobuliner og immunsera til forebygging og behandling av smittsomme sykdommer i henhold til følgende tabell.

Sykdom	Preparater	Indikasjoner
Apekopper	Koppevaksine (tredje generasjon)	Brukt pre- og posteksposisjonelt etter retningslinjer gitt av Folkehelseinstituttet

Ved et påvist tilfelle av apekopper vil lege starte smittesporing og kartlegge nærkontakter og vurdere behov for posteksponeringsprofylakse. Vaksine til posteksponeringsprofylakse bør rekvireres per telefon ved å kontakte Smittevernvakta ved FHI på 21 07 63 48.

Ved utbrudd i et miljø med mange og evt. ukjente seksualpartnere og hvor man ikke har oversikt over hvem som har vært nærkontakter, bør kommunelege varsles og involveres i vurderingen av om det bør tilbys utvidet PEP. Kommunen bør da i dialog med FHI vurdere hvordan vaksinasjon bør tilbys.

Vi vil i dialog med relevante aktører, i første omgang brukerorganisasjoner, fagmiljø og Oslo kommune, presentere vaksinasjonsanbefalingene og kartlegge mulighetene for hvordan slik vaksinering kan gjennomføres. Det planlegges et slikt møte i uke 30. Vaksinasjonsveilederen på fhi.no vil bli oppdatert med et kapittel om vaksine mot apekopper som vil inkludere råd om hvordan vurdere posteksponeringsprofylakse og hvordan slik vaksinering praktisk skal gjennomføres.