

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET

**Delsvar på Oppdrag 49 –
Vurdering av oppfriskningsdose til
aldersgruppen 18-44 år**

17.12.2021



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

Innhold

Bakgrunn.....	3
Folkehelseinstituttets anbefaling	3
Folkehelseinstituttets vurdering av kunnskapsgrunnlaget	6
Vurdering.....	6
Kunnskapsgrunnlaget	11
1 Status for pandemien	11
1.1 Smittesituasjonen i befolkningen.....	11
1.2 Sykehusinnleggelser	12
1.3 Smitte og sykehusinnleggelser blant risikogrupper	13
1.4 Vaksinasjonsdekning	14
1.5 Vaksinasjonsdekning blant sykehusinnlagte	14
1.6 Risiko ved covid-19-epidemien i Norge i desember og januar.....	15
2 Immunresponser	16
2.1 Immunrespons etter fullvaksinering med mRNA-vaksine (2 doser)	16
2.2 Oppfriskningsdose: Relevans for nye virusvarianter, inkludert Omikron.	18
2.3 Naturlig oppfriskning som alternativ til 3. dose med vaksine.....	20
3 Vaksineeffekt.....	21
4 Sikkerhet.....	26
5 Regulatoriske forhold	28
6 Logistikk	28
7 Andre lands anbefalinger	30
8 Globalt perspektiv	31
9 Interesse for oppfriskningsdose i befolkningen	32

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) anbefaler allerede oppfriskningsdose til personer 45 år og eldre, sykehjemsbeboere, alle ansatte i helse- og omsorgstjenesten og til personer 18 år og eldre med underliggende medisinske helsetilstander, inkludert alvorlig svekket immunforsvar, som gir høy risiko for alvorlig forløp av covid-19.

I tråd med regjeringens beslutning planlegger FHI nå et tilbud om oppfriskningsdoser til den øvrige delen av befolkningen i alderen 18-44 år som kan iverksettes raskt i 2022. Det må som vanlig også gjøres en grundig nytte-risikovurdering ved utvidelser av anbefalingen om oppfriskningsdoser i koronavaksinasjonsprogrammet. Svaret på dette oppdraget inneholder en slik vurdering.

Nytte-risiko-vurderinger av en oppfriskningsdose bygger på kunnskap om varigheten av beskyttelse mot smitte og alvorlig sykdom blant fullvaksinerte, effekt og sikkerhet av oppfriskningsdose, smittesituasjonen og hvilken vaksinasjonsstrategi som er mest effektiv for å håndtere epidemien. Folkehelseinstituttet har i denne vurderingen sett på behovet for oppfriskningsdose til personer i aldersgruppen 18-44 år med og uten underliggende sykdommer/helsetilstander som gir moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19 (de som tilhører prioriteringsgruppe 7 i den opprinnelige prioriteringsrekkefølgen).

I begynnelsen av pandemien var det uklart hvorvidt gravide kvinner hadde økt risiko for alvorlig forløp av covid-19. Etter hvert som det er publisert mer data og studier på covid-19 hos gravide, ser det ut til at gravide med covid-19 som får symptomer, har større risiko for å trenge behandling på sykehus, intensivavdeling og med respirator, enn ikke-gravide kvinner med covid-19 i samme alder. Gravide er derfor nå innlemmet i listen over grupper med moderat økt risiko for alvorlig koronasykdom.

Folkehelseinstituttets anbefaling

Som det fremgår av kunnskapsgrunnlaget er det per i dag ikke kunnskap som tilsier at den generelle befolkningen i Norge mellom 18 og 44 år som er fullvaksinert, har et tydelig behov for økt direkte beskyttelse mot covid-19. Den yngre delen av voksenbefolkningen har i utgangspunktet svært lav risiko for alvorlig forløp av covid-19, og hvis de er vaksinert med to doser mRNA-vaksine, er denne allerede lave risikoen ytterligere redusert. Når det gjelder det å bli smittet og få mer milde eller moderate symptomer er derimot situasjonen en annen. Her reduseres effekten av vaksinene over tid. Det å bli smittet kan gi plagsomme symptomer og sykefravær, samt bidra til økt smitte i samfunnet. Det er med utgangspunkt i dagens kunnskap tydelig at en oppfriskningsdose vil bedre beskyttelsen mot å bli smittet og dermed redusere sjansen for å smitte videre, særlig ved smitte med deltavarianten, men også med omikronvarianten. En oppfriskningsdose vil derfor kunne gi økt indirekte beskyttelse og bidra til å redusere smitten i samfunnet. Det er derimot usikkert hvor lenge denne effekten vil vare. Kunnskapen så langt antyder at beskyttelsen mot infeksjon kan være relativt kortvarig, og særlig mot omikronvarianten. Gitt denne usikkerheten bør effekten av oppfriskningsvaksinasjon på smittespredningen på lengre sikt ikke tillegges for mye vekt. Antallet påviste tilfeller av SARS-CoV-2-infeksjon øker raskt og etterfølges av en økning av innleggelser, og det er sannsynlig at også andre tiltak må til for å bremse smittespredningen.

Det er begrenset kunnskap om sikkerheten ved gjentatte doser utover primærserien, men det er ikke rapportert om økt forekomst av bivirkninger, hverken av de forbigående, vanlige bivirkningene eller de mer sjeldne og alvorlige bivirkningene. Det er hittil ikke sett økt forekomst av myokarditt etter oppfriskningsdoser, slik man har sett hos yngre menn under 30 år etter andre dose i primærserien.

Siden det fortsatt er noe usikkerhet rundt sikkerhet ved oppfriskningsdose på lang sikt er det vanskelig å gjøre en god individuell nytte-risiko-vurdering for alle i aldersgruppen 18-44 år. Mild gjennombruddsinfeksjon blant friske og unge fullvaksinerte voksne vil kunne bidra til å bedre beskyttelsen både mot sirkulerende og fremtidige virusvarianter, men kunnskapen er begrenset. Siden vaksinene ikke beskytter fullstendig kan det ikke utelukkes at en gjennombruddsinfeksjon blant fullvaksinerte friske under 45 år vil kunne gi alvorlig sykdom hos noen, men dette vil være svært sjeldent.

I aldersgruppen 18 til 44 år kan det være forskjellig nytte av en oppfriskningsdose. De eldste i denne aldersgruppen kan ha noe økt risiko for mer alvorlig forløp, de yngste potensielt en noe økt risiko for mer alvorlige bivirkninger slik som myokarditt. Det er personer i denne gruppen som er gravide eller som har underliggende sykdommer/helsetilstander som gjør at de kan ha en noe økt risiko for alvorlig forløp. Det er også enkelte yrkesgrupper som vil kunne være i en situasjon med økt grad av smitteeksponering og dermed ha større behov for beskyttelse. Det er også andre behov enn rent medisinske som kan ligge til grunn for at man har et ønske eller behov for å la seg vaksinere. Det kan være reise som innebærer krav om tre doser, ønske om å beskytte sine omgivelser i økt grad, et ønske om å redusere faren også for mer plagsomme symptomer etter smitte, og en uro for sykdommen. Over 75 % av de i aldersgruppen 18-44 år oppgir at det er svært/nokså sannsynlig at de takker ja dersom de blir tilbudt en oppfriskningsdose.

Smittesituasjonen er nå preget av at smittetallene stiger. Det gjelder både deltavarianten og vi ser at den nye omikronvarianten øker i forekomst. Antall nye innleggelser med covid-19 som hovedårsak og antall nye overføringer til intensivavdelinger er nå på det høyeste nivå siden våren 2020. Selv om risikoen for alvorlig forløp er lav, særlig for vaksinerte, vil den store smittespredningen i samfunnet føre til stadig flere alvorlige sykdomstilfeller. Den høye vaksinasjonsdekningen i Norge bidrar til beskyttelse mot alvorlig koronasykdom, men vaksinenes evne til å beskytte mot smittespredning er fallende i alle aldersgrupper.

Det europeiske smittevernbyrået ECDC anbefaler i sin risikovurdering datert 24.november at de over 40 år bør få oppfriskningsdose («should»), mens de som er yngre kan få oppfriskningsdose («could»). Mangelen på sikker kunnskap om den individuelle nytten av en oppfriskningsdose gjør at Folkehelseinstituttet ønsker å gi en tilsvarende differensiert anbefaling. Innenfor et vaksinasjonsprogram vil en eksplisitt anbefaling (bør) innebære en tydelig oppfordring om at den enkelte burde ta imot tilbudet, og også aktiv oppsøkes og kalles inn til vaksinasjon. FHI anbefaler allerede at de over 45 bør la seg vaksinere med en oppfriskningsdose. Usikkerheten rundt den økende smitten med deltavarianten og en betydelig usikkerhet rundt spredningen av omikronvarianten gjør at FHI vurderer at det bør åpnes for at alle i aldersgruppen 18-44 år kan få en oppfriskningsdose. Personer med underliggende sykdommer/helsetilstander, inkludert gravide, har noe høyere risiko for alvorlig forløp av covid-19 og bør spesielt oppfordres til å ta imot tilbudet om oppfriskningsdose.

For å få best mulig effekt av en oppfriskningsdose trenger immunforsvaret tid til å modnes. Lengre intervall mellom dosene kan gi høyere og mer langvarig beskyttelse. Det er derfor viktig at intervallet mellom siste dose i grunnvaksineringen og oppfriskningsdosen er tilstrekkelig til å ivareta dette. Dersom smittesituasjonen blir spesielt alvorlig kan behovet for raskere beskyttelse føre til at man ønsker et kortere intervall.

Folkehelseinstituttet anbefaler:

- Personer i aldersgruppen 18-44 år med underliggende sykdommer og tilstander med moderat økt risiko for alvorlig forløp av covid-19 (de som tilhører prioriteringsgruppe 7 i den opprinnelige prioriteringsrekkefølgen) bør vaksinere seg med en oppfriskningsdose når det har gått minst 20 uker siden siste dose i primærserien. Dette inkluderer også gravide i andre og tredje trimester, og i første trimester dersom de har annen tilleggsrisiko.
- Øvrige i aldersgruppen 18-44 år kan vaksinere seg hvis de selv ønsker. Intervallet mellom siste dose i primærserien og oppfriskningsdosen bør være minimum 20 uker. Et lengre intervall mellom dosene vil kunne gi bedre effekt og bør tas med i vurdering av intervall til oppfriskningsdose for unge og friske. De eldste i denne aldersgruppen og de som har yrkesrelatert eller annen økt eksponering for smitte oppfordres til å takke ja til oppfriskningsvaksinasjon.

Anbefalingen vil kunne iverksettes så snart kommunene har kapasitet, så lenge anbefalt minimumsintervall på 20 uker overholdes.

Folkehelseinstituttets vurdering av kunnskapsgrunnlaget

Spørsmål: Skal personer i aldersgruppen 18-44 år tilbys en oppfriskningsdose med koronavaksine?

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

Tiltak: Tilbud om oppfriskningsdose med mRNA-vaksine (boosterdose) minimum 20 uker etter andre dose.

Vurdering

Ønskede effekter

Hvor vesentlig er de ønskede effektene av en oppfriskningsdose?

- Dokumentasjon: Kapittel 3 Vaksineeffekt
- Vurdering:
 - Oppfriskningsdose med mRNA-vaksine (Comirnaty eller Spikevax) gir en tydelig økning av antistoffnivåer sammenliknet med responsen etter 2 doser både mot villtypevirus, beta-, delta og varianten. Varigheten av økt antistoffnivå er foreløpig ikke kjent. Det foreligger noe data som viser økte cellulære immunresponser etter oppfriskningsdose med Comirnaty. Det foreligger ikke informasjon om cellulære immunresponser etter oppfriskningsdose for Spikevax. Det er ikke definert et immunologisk korrelat til beskyttelse, det vil si hvilket nivå av antistoffer eller immunceller som må til for å få tilstrekkelig beskyttelse. Graden av beskyttelse og behovet for oppfriskningsdose kan derfor ikke vurderes på grunnlag av antistoffnivåer og immundata alene.
 - Det foreligger foreløpig begrenset dokumentasjon med kort oppfølgingstid på klinisk effekt av å gi en oppfriskningsdose.
 - Foreløpige data fra en klinisk studie med Comirnaty som oppfriskningsdose, indikerer økt beskyttelse mot symptomatisk covid-19 med deltavarianten blant personer 16 år og eldre etter en oppfølgingstid på 2,5 måneder.
 - Overvåkningsdata fra Israel tyder på lavere forekomst av infeksjon og alvorlig sykdom forårsaket av Delta i alle aldersgrupper blant de som har fått oppfriskningsdose med Comirnaty, og at en oppfriskningsdose gir minst like god beskyttelse mot infeksjon, alvorlig sykdom og død som er vist kort tid etter andre dose. Beskyttelsesnivået mot alvorlig sykdom etter oppfriskningsdosen ser i mindre grad ut til å være avhengig av alder eller underliggende sykdom.
 - En studie fra Storbritannia viser høy grad av beskyttelse mot infeksjon etter en oppfriskningsdose med Comirnaty blant de over 50 år, men oppfølgingstiden er foreløpig kort.
 - Overvåkningsdata fra Storbritannia har vist at oppfriskningsdosen gjenoppretter beskyttelsen mot infeksjon med deltavarianten til samme nivå som etter 2 doser. Oppfriskningsdosen ga også økt beskyttelse mot infeksjon med omikronvarianten, men beskyttelsen var om lag 20 prosentpoeng lavere enn mot Delta.
 - Vi antar at beskyttelsen mot alvorlig sykdom vil være høy etter 2 doser mRNA-vaksine uavhengig av virusvariant. En oppfriskningsdose vil trolig gi ytterligere økt beskyttelse mot alvorlig sykdom.
 - Oppfølgingstiden i studiene som har evaluert beskyttelse mot deltavarianten etter oppfriskningsdose er kort, og varigheten av beskyttelsen er usikker, men det er sannsynlig at beskyttelsen mot de ulike utfallene vil vare minst like lenge som etter den andre dosen. For omikronvarianten foreligger det ikke informasjon om varighet

av beskyttelse, men basert på laboratoriestudier og en observasjonsstudie om effekt, ser det ut til at beskyttelsen mot infeksjon vil være kortere enn for deltavarianten.

- Det er ingen studier som tyder på at gravide har dårligere effekt av vaksinene enn andre friske voksne på samme alder. Det er snarere mer som tyder på at den gravide og fosteret har nytte av vaksinasjon.
- Naturlig oppfriskning vil kunne ha en fordel fremfor oppfriskningsdose med dagens mRNA-vaksiner når det gjelder å få bedre T-celle-responser som kan ha betydning for beskyttelse mot nye fremtidige virusvarianter, men kunnskapen er begrenset.

Oppsummering: Data fra Israel og Storbritannia, og kliniske studier fra Pfizer og Moderna, tyder på at en oppfriskningsdose vil gjenopprette beskyttelsen mot infeksjon mot deltavarianten oppnådd etter andre dose. Dette ses også for alvorlig sykdom i israelske data. Det er usikkert hvor lenge en slik beskyttelse vil vare, men det er sannsynlig at varigheten vil være minst like lang som etter andre dose. Det er sannsynlig at en oppfriskningsdose vil øke beskyttelse mot infeksjon og videre smitte, men hvor mye det vil redusere smittespredningen i samfunnet er foreløpig usikkert. Det er også usikkert hvor mye bedre beskyttelsen mot alvorlig sykdom vil være etter en oppfriskningsdose, særlig blant unge og friske individer, da beskyttelsen her allerede er svært høy også lang tid etter andre dose. Det er sannsynlig at en oppfriskningsdose vil øke beskyttelsen mot infeksjon og alvorlig sykdom med omikronvarianten, men varigheten av beskyttelsen er foreløpig usikker.

Uønskede effekter

Hvor vesentlig er de uønskede effektene av en oppfriskningsdose?

- Dokumentasjon: Kapittel 4 Sikkerhet
- Vurdering:
 - Det foreligger foreløpig begrenset publisert informasjon om sikkerhet ved oppfriskningsvaksinasjon.
 - Erfaringer så langt tilsier at sikkerheten ligner den som er observert etter dose 2. I de kliniske studiene ble det observert mer hyppig forekomst av forbigående hovne/ømme lymfekjertler etter oppfriskningsdose enn etter dose 2.
 - Studiene er ikke store nok til å kunne vurdere sjeldne bivirkninger, eller bivirkninger som oppstår etter lang tid. Teoretisk er det imidlertid liten grunn til å tro at revaksinasjon vil gi andre bivirkninger enn det som er kjent fra det primære vaksinasjonsregimet.
 - Data fra registerstudier og spontanrapporteringssystemer i flere land antyder at myokarditt oftere oppstår etter andre dose enn etter første, og oftere hos yngre menn. Det er i USA og Israel rapportert om noen få tilfeller av myokarditt etter oppfriskningsdose. Det er foreløpig uavklart hvor stor risikoen for myokarditt etter oppfriskningsdose er, spesielt blant yngre.
 - Det ser foreløpig ut til at det via spontanrapporteringssystemet meldes færre bivirkninger etter dose 3 enn etter dose 1 og 2 i Norge. Det er foreløpig de eldste aldersgruppene som har mottatt oppfriskningsdose og frekvensen av meldte bivirkninger kan endre seg etter hvert som yngre aldergrupper får tilbud om vaksine.
 - Det er foreløpig ingen studier som tyder på at gravide får andre bivirkninger av vaksinene enn andre friske voksne på samme alder. Erfaring fra vaksinasjon av gravide viser at kvinner som tok koronavaksine i svangerskapet har like lav sannsynlighet som uvaksinerte til å få komplikasjoner under svangerskapet, både når det gjelder svangerskapsforgiftning, veksthemming hos fosteret, spontanabort, dødfødsel og mødredødsfall.

Oppsummering: Det er sannsynlig at en oppfriskningsdose vil gi de samme bivirkninger som er beskrevet etter første og andre dose. Risiko for myokarditt ser ut til å være høyere etter dose 2 enn etter dose 1, særlig blant yngre menn, med det er foreløpig uavklart om det kan være en dose-respons-effekt som kan føre til ytterligere økt risiko etter en oppfriskningsdose. Det er liten grunn til å tro at revaksinasjon vil gi andre hittil ukjente bivirkninger, men oppfølgingstiden er kort og kunnskapen er begrenset.

Vekting av ønskede og uønskede effekter

- Vurdering:
 - For de eldste i aldersgruppen 18-44 år er det sannsynlig at de ønskede effektene veier opp for de uønskede effektene.
 - For de under 30 år og særlig menn, er det mer usikkert om de ønskede effektene veier opp for de uønskede effektene.
 - For personer med underliggende medisinske tilstander er det mer sannsynlig at de ønskede effektene veier opp for de uønskede effektene, også blant de yngre aldersgruppene.

Akseptabilitet

Globalt perspektiv

- Dokumentasjon: Kapittel 9 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 grunnvaksinering med 2 doser vaksine i alle land bør prioriteres foran revaksinasjon, med mindre fallende immunitet eller mangel på beskyttelse som følge av at nye varianter gjør seg gjeldende.
 - 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 10 Interesse for oppfriskningsdose i befolkningen.
- Vurdering:
 - På spørsmål om man vil takke ja til tilbud om oppfriskningsdose dersom myndighetene anbefaler det, svarte 85% at det er sannsynlig/nokså sannsynlig at de ville takket ja.
 - Lavest andel sees i aldersgruppen 18-29 hvor 76% svarer at det er sannsynlig at de vil takke ja til en oppfriskningsdose. De yngste er også mest usikre på om de vil ta en oppfriskningsdose – 13 prosent svarer «vet ikke».

Oppsummering: Undersøkelsen gjort i den generelle befolkningen antyder at det er en positiv holdning til eventuelle oppfriskningsdoser, selv om det er noe større usikkerhet blant de yngre.

Er det mulig å gjennomføre tiltaket?

- Dokumentasjon: Kapittel 7 Regulatoriske forhold, kapittel 8 Logistikk.
- Vurdering:

- Både Comirnaty (BioNTech/Pfizer) og Spikevax (Moderna) er godkjent av EMA til bruk som oppfriskningsdose.
- Norge har som del av beredskapsplanen god tilgang til vaksinedoser. Lager, pakking og distribusjon av 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. Dette gir økt kapasitet til å gjennomføre oppfriskningsvaksinering av ytterlige grupper utover de som allerede har en anbefaling i dag. Det vil imidlertid kunne variere fra kommune til kommune når de er klare til å gi et tilbud til eventuelle nye grupper.

Oppsummering: God tilgang på vaksiner og en økning i kapasitet i kommunene til å gjennomføre vaksinasjon tilsier at tiltaket er gjennomførbart.

Hvor alvorlig er problemet?

- Dokumentasjon: Kapittel 1 Status for pandemien i Norge, kapittel 3 Vaksineeffekt
- Vurdering:
 - Antallet påviste tilfeller av SARS-CoV-2-infeksjon øker raskt og etterfølges av en økning av innleggelser. Helsetjenesten opplever en økende belastning.
 - Omikronvarianten er i ferd med å etablere seg i Norge og kan om kort tid bli dominerende. Dette vil gi betydelig økt smittespredning. Per 16.12.2021 er det registrert 2060 tilfeller med omikronvarianten i Norge.
 - Omikronvarianten vil allerede i desember forårsake en bølge med mange syke, mange innleggelser, betydelig belastning på helsetjenesten og betydelig belastning på samfunnet, blant annet gjennom utbredt sykefravær. Selv om omikronvarianten skulle gi mindre alvorlig sykdom hos den enkelte, vil en stor spredning likevel føre til betydelig flere innleggelser enn i dag.
 - Vaksinasjon reduserer sannsynligvis den allerede svært lave risikoen for alvorlig forløp også med omikronvarianten selv om beskyttelsen mot å bli smittet ser ut til å være redusert.
 - Det har vært en økning i antall smittetilfeller de siste ukene. Det er foreløpig meldt 32 866 tilfeller av covid-19 i uke 49, 25 % økning siden uke 48 (26 582) og ca. 10 ganger flere enn i uke 41. Antall meldte tilfeller øker i aldersgruppene under 60 år. Sist uke var økningen størst i aldersgruppen 0-5 år og i aldersgruppen 6-12 år.
 - Antall sykehusinnleggelser har i flere uker vært økende. Antall nye innleggelser med covid-19 som hovedårsak og antall nye overføringer til intensivavdelinger er nå på det høyeste nivå siden våren 2020. Det er i all hovedsak eldre over 75 år uten oppfriskningsdose og uvaksinerte voksne som innlegges.
 - I Norge er vaksinasjonsdekningen for to doser vaksine svært høy i hele den voksne befolkningen inkludert gruppene med høyest risiko. I aldersgruppene 18-44 ligger vaksinasjonsdekningen for 2 dose på 80-85%, hvor den laveste dekningen for dose 2 sees i aldersgruppen 25-29 år.
 - Vaksinebeskyttelse mot *infeksjon* reduseres med økende tid siden andre dose.
 - Foreløpige tall fra UK viser at vaksineeffekt mot infeksjon etter vaksinasjon med 2 doser Comirnaty var på rundt 65% mot deltavarianten 25 uker etter 2.dose. 15 uker etter 2.dose Comirnaty var beskyttelse mot infeksjon med omikronvarianten rundt 35%.
 - Vaksineindusert beskyttelse mot *alvorlig sykdom og død* ser ut til å være bevart over tid, og det er ikke tegn til at det er lavere grad av beskyttelse blant aldersgruppen 18-44 år.
 - I FHI sitt beredskapsregister finner vi at blant personer i aldersgruppen 18-44 år med underliggende medisinske tilstander som gir moderat risiko for alvorlig forløp av

covid-19 er det en litt høyere forekomst av gjennombruddsinfeksjon sammenlignet med friske i samme aldersgruppe. Risiko for sykehusinnleggelse blant risikogrupperne er også noe høyere.

Oppsummering: Problemet er alvorlig og av stor betydning, og er i favør av å tilby oppfriskningsdose dersom smittetrykket er høyt og sykdomsbyrden øker, men vil sannsynligvis ikke løse problemet alene og kunne ha kortvarig effekt. Behovet for oppfriskningsdose vil i stor grad følge prioriteringsrekkefølgen som ved grunnvaksinasjon.

Kunnskapsgrunnlaget

1 Status for pandemien

Forekomsten av omikronvarianten øker nå raskt i flere land utenfor Sør-Afrika. Danmark og Storbritannia har best overvåking og dokumenterer den raske økningen best. I Danmark utgjør omikronvarianten allerede over ti prosent av de påviste virusene. Dette taler for at omikronvarianten er mer utbredt enn det man kan ha oversikt over i land som ikke har like god overvåking. Den raske økningen i Danmark indikerer at omikronvarianten kan bli dominerende i løpet av kort tid.

1.1 Smittesituasjonen i befolkningen

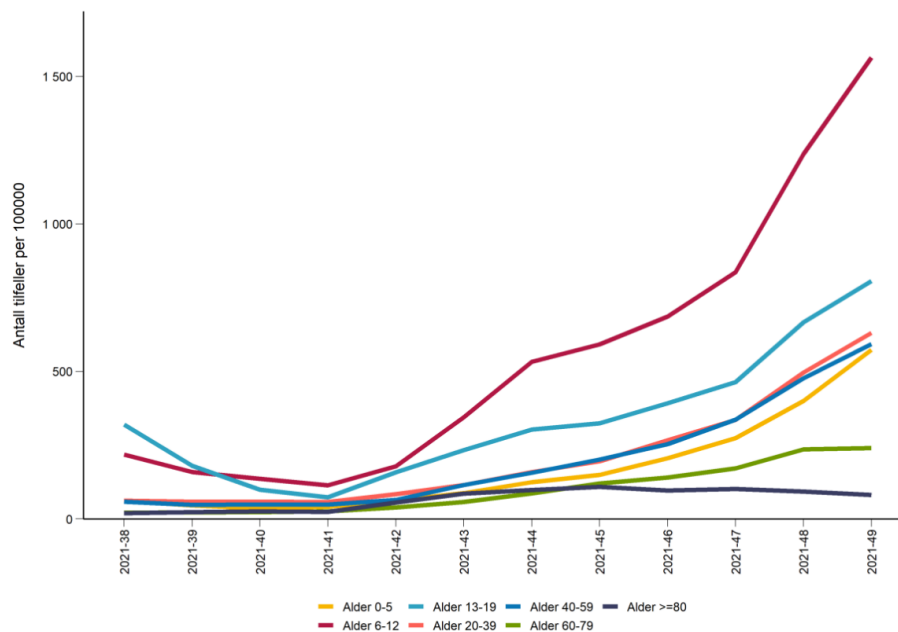
Det er foreløpig meldt 32 866 tilfeller av covid-19 i uke 49, 25 % økning siden uke 48 (26 582) og ca. 10 ganger flere enn i uke 41. Det var en økning i antall meldte tilfeller i de fleste aldersgruppene i uke 49 sammenlignet med uke 48, utenom aldersgruppen 60-79 år hvor det var stabilt og 80 år og eldre hvor det var en nedgang. (Tabell 1). Den største økningen i antall meldte tilfeller var i aldersgruppen 0-5 år (+ 43 %) og 20-39 år (+ 27%).

Per 16.12.2021 er det registrert 2060 tilfeller med omikronvarianten.

Tabell 1. Antall meldte covid-19 tilfeller etter aldersgrupper, 29. november – 12. desember 2021. Kilde: MSIS, MSIS Laboratoriedatabasen.

Alders- gruppe (år)	Uke 48		Uke 49	
	Antall tilfeller	Antall tilfeller per 100 000	Antall tilfeller	Antall tilfeller per 100 000
0-5	1 376	400,3	1 971	573,4
6-12	5 552	1 237,7	7 018	1 564,5
13-19	2 972	667,2	3 594	806,8
20-39	7 169	496,3	9 104	630,3
40-59	6 843	477,3	8 492	592,3
60-79	2 451	235,9	2 494	240,0
80+	219	92,6	193	81,6
Totalt	26 582	493,0	32 866	609,6

Det høyeste antall meldte tilfeller i forhold til befolkningstallet i uke 49 ble observert i aldersgruppene 6-12 år (1 565 per 100 000) og 13-19 år (806 per 100 000) (Figur 1).



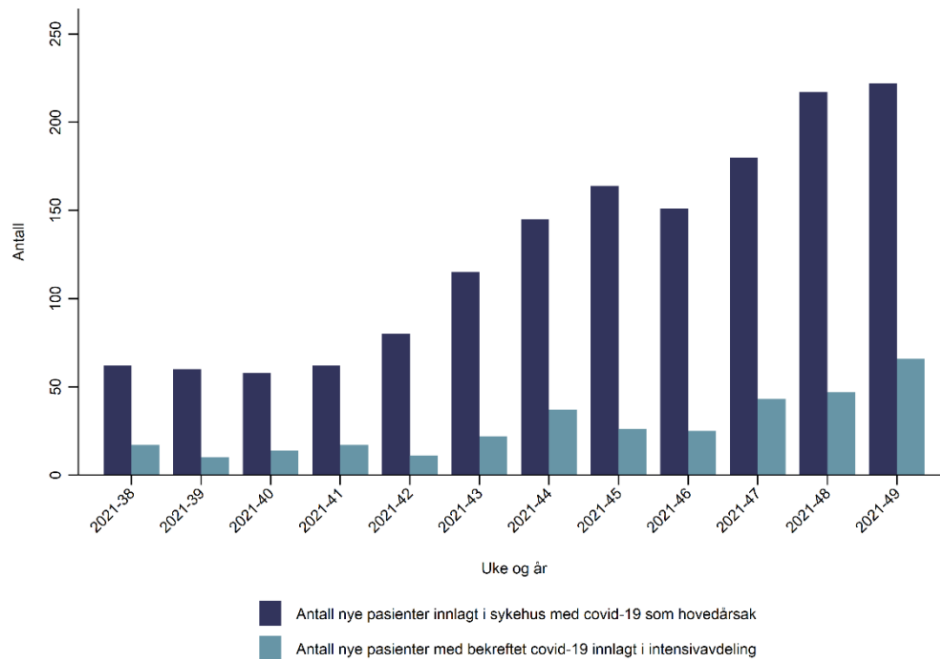
Figur 1. Antall meldte covid-19-tilfeller per 100 000 innbyggere, fordelt på aldersgrupper, 20. september – 12. desember 2021. Kilde: MSIS.

Det har imidlertid vært store endringer i teststrategi gjennom høsten med økt bruk av selvtester og jevnlig testing i enkelte grupper, spesielt i skolene. Dette påvirker hvor mange som testes og på antall tilfeller som oppdages. Data om meldte tilfeller er derfor ikke direkte sammenlignbare over tid.

1.2 Sykehusinnleggelser

Antall nye innleggelser med covid-19 som hovedårsak og antall nye overføringer til intensivavdelinger er nå på det høyeste nivå siden våren 2020. Selv om risikoen for alvorlig forløp er lav, særlig for vaksinerte, vil den store smittespredningen i samfunnet kunne føre til stadig flere alvorlige sykdomstilfeller.

Det er så langt rapportert om 222 nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak i uke 49, mot 217 i uke 48 (Figur 2). Antall nye pasienter innlagt økte i aldersgruppene 18- 29 år (fra 8 i uke 48 til 12 i uke 49) og 30-44 år (fra 25 i uke 48 til 48 i uke 49). I øvrige aldersgrupper har de vært en nedgang. Antall nye pasienter innlagt i intensivavdeling i uke 49 økte klart fra uke 48 (foreløpig 66 i uke 49 etter 47 i uke 48).



Figur 2. 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, 20. september 2021–12. desember 2021. Kilde: Beredt C19 med tall fra Norsk intensiv- og pandemiregister.

Insidens av sykehusinnleggelser og dødsfall samlet de siste ukene er betydelig høyere for de uvaksinerte enn fullvaksinerte. Siste uke var det en økning i insidens blant uvaksinerte og en nedgang blant fullvaksinerte, spesielt blant fullvaksinerte over 65 år, trolig på grunn av oppfriskningsdoser.

Det har vært en nedgang i antall ukentlige dødsfall siste tre uker. Det er foreløpig registrert 45 covid-19 assosierte dødsfall i uke 49 etter 47 i uke 48. I uke 49 var medianalder 85 år (nedre-øvre kvartil: 75 – 90 år).

1.3 Smitte og sykehusinnleggelser blant risikogrupper

Gruppen med moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19 omfatter blant annet personer med diabetes, hjerte-karsykdom, kronisk lungesykesykdom og fedme. Personer med moderat risiko for alvorlig forløp av covid-19 i aldersgruppen 18-44 har økt risiko for sykehusinnleggelse dersom de blir smittet med koronavirus (3,5%-8%), sammenlignet med om lag 1,1% i normalbefolkningen. Risikoen for gjennombruddsinfeksjon er også noe forhøyet om lag 2,8% for denne risikogruppen mot 2,2% i den generelle befolkningen 18-44 år.

Gravide med covid-19 som får symptomer har større risiko for å trenge behandling på sykehus, intensivavdeling og med respirator enn ikke-gravide kvinner med covid-19 i samme alder. Gravide er nå derfor innlemmet i listen over grupper med økt risiko for alvorlig koronasykdom. Kunnskapsgrunnlaget om vaksinasjon av gravide ble nylig oppsummert [Oppdrag 49b, om boosterdose til helsepersonell](#). Foreløpig har det ikke kommet nye studier som sår tvil om den anbefalingen.

Internasjonale studier har vist at andelen som trengte pustehjelp blant de gravide som ble lagt inn på sykehus grunnet covid-19 økte både med alfa- og deltavarianten.¹ Foreløpige tall fra UK og UKOSS-studien av covid-19 i svangerskapet, viser at mer enn 98 % av kvinner som ble innlagt med covid-19 med symptomer i svangerskapet var uvaksinerte. Av 230 kvinner som har fått intensivbehandling under deltabølgen, har 98 % vært uvaksinert.²

1.4 Vaksinasjonsdekning

Oppslutningen om koronavaksinasjonsprogrammet i Norge er god. Per 12. desember er 72 % av hele befolkningen, 88 % av de som er 16 år og eldre, og 88 % av de som er 18 år og eldre vaksinert med to doser koronavaksine. I aldersgruppene 18-44 ligger vaksinasjonsdekningen for 2 dose på 80-85%, hvor den laveste dekningen for dose 2 sees i aldersgruppen 25-29 år.

Tabell 2. Antall og andel personer vaksinert med koronavaksine i ulike aldersgrupper på landsbasis 2. desember 2020 – 12. desember 2021. Kilde: BeredtC19 SYSVAK.

Alder	Antall innbyggere	Antall 1. dose	Andel 1. dose	Antall 2. dose	Andel 2. dose	Antall 3. dose*	Andel 3. dose*
12-15 ¹	258 632	196 334	76 %	5 175	2,0 %	32	0 %
16-17	126 843	119 276	94 %	93 860	74 %	112	0,1 %
18-24	464 521	419 578	90 %	383 271	83 %	10 270	2,2 %
25-29	366 886	317 644	87 %	292 538	80 %	14 969	4,1 %
30-34	380 835	329 898	87 %	307 152	81 %	17 225	4,5 %
35-39	358 289	311 999	87 %	292 984	82 %	19 234	5,4 %
40-44	347 789	311 221	89 %	294 960	85 %	23 002	6,6 %
45-54	746 639	689 747	92 %	662 838	89 %	63 035	8,4 %
55-64	648 978	622 167	96 %	608 970	94 %	93 752	14 %
65+	965 742	939 775	97 %	936 211	97 %	744 450	77 %
Totalt, 16+	4 406 522	4 061 305	92 %	3 872 784	88 %	986 049	22 %
Totalt, 18+	4 279 679	3 942 029	92 %	3 778 924	88 %	985 937	23 %
Totalt, alle	5 391 369	4 257 901	79 %	3 877 986	72 %	986 081	18 %

¹ 12-15 åringer anbefales foreløpig ikke 2 doser med mindre de tilhører en medisinsk risikogruppe og anbefales bare i helt spesielle situasjoner 3 doser.

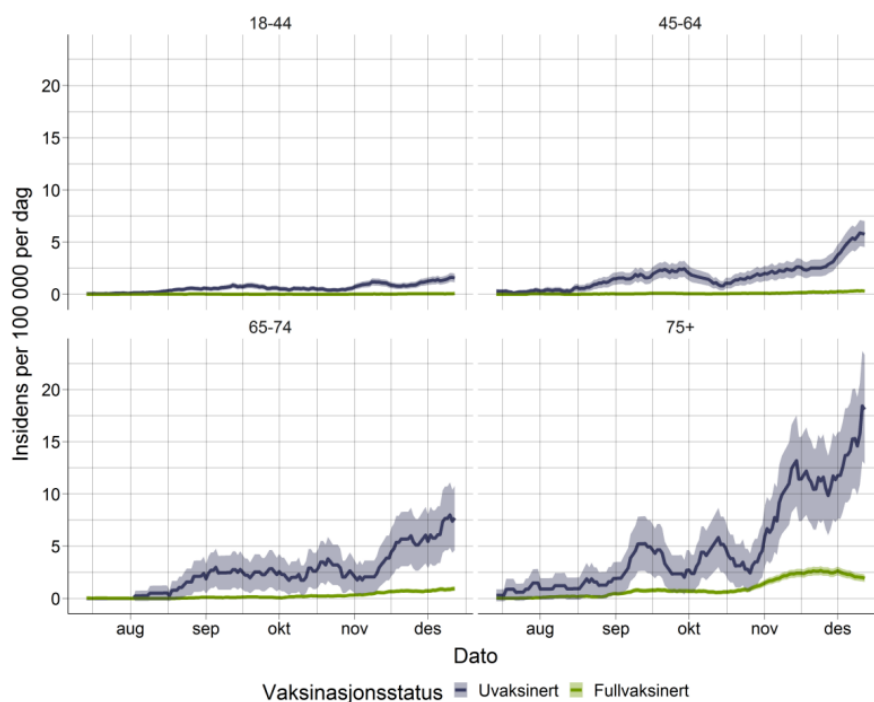
1.5 Vaksinasjonsdekning blant sykehusinnlagte

I uke 49, blant 205 nye pasienter innlagt i sykehus i Norge med covid-19 som hovedårsak, var 106 (52 %) uvaksinert og 90 (44 %) fullvaksinert. Av disse 90 hadde 6 mottatt en tredje dose. Tre pasienter var delvaksinert. Andel nye pasienter per uke som er fullvaksinert, har vært høyere enn andelen uvaksinerte fra uke 41 til uke 48, men i uke 49 er det igjen høyest andel sykehusinnlagte pasienter blant de uvaksinerte.

¹ Donati, S., Corsi, E. & Maraschini, A. (2021). SARS-CoV-2 infection among hospitalised pregnant women and impact of different viral strains on COVID-19 severity in Italy: a national prospective population-based cohort study. *BJOG, An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16980>

² NPEU. (2021). Pregnant women now a priority group for COVID-19 vaccination. *The National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford*. [NPEU, Publisert: 16.12.21](https://www.npeu.ox.ac.uk/news/pregnant-women-now-a-priority-group-for-covid-19-vaccination)

Utviklingen i kombinert insidens av sykehusinnleggelses med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen og covid-19 assosierte dødsfall for personer 18 år og over siden starten av juni er vist i figur 3. Insidensen er betydelig høyere for de uvaksinerte de siste ukene. Sist uke var det en økning i insidens for uvaksinerte og en reduksjon for de fullvaksinerte. Det har vært størst nedgang i insidensen for fullvaksinerte over 65 år sist uke, trolig på grunn av oppfriskningsdoser. Siden figuren viser et to-ukers glidende gjennomsnitt vil endringer i insidens vises med noe forsinkelse. Dataene indikerer at vaksinasjon beskytter svært godt mot innleggelse og død i alle aldersgrupper. Det er mange viktige faktorer som man må ta hensyn til for å estimere vaksineeffekt så figuren må tolkes med varsomhet.



Figur 3. To-ukers glidende gjennomsnittlig insidens av nye dødsfall eller nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen, rapportert etter vaksinasjonsstatus siden 1. juni 2021, blant personer ≥ 18 år med fødselsnummer som er registrert bosatt i Norge. Feltene rundt linjene indikerer konfidensintervall. 1.juni 2021 – 12. desember 2021. Kilde BeredtC19; MSIS, SYSVAK

1.6 Risiko ved covid-19-epidemien i Norge i desember og januar

Sykdomsbyrden er produktet av sykdomsalvorligheten hos dem som rammes, og epidemiens størrelse:

Sykdomsalvorligheten påvirkes av forhold ved de smittede, særlig alder, underliggende sykdommer og immunitetsstatus, og av kvaliteten av den medisinske behandlingen. Risikoen for alvorlig forløp av SARS-CoV-2-infeksjon er særlig knyttet til høy alder og noe knyttet til visse underliggende sykdommer samt til immunitetsstatus. Fra om lag august 2021 har deltavarianten dominert i Norge, og noen studier har vist at den har høyere virulens enn tidligere varianter, men det er ikke vist i norske data.³ Alvorligheten av SARS-CoV-2-infeksjon er også blitt påvirket av vaksinasjon ved at de vaksinerte i betydelig grad har fått redusert sin risiko for alvorlig forløp. Selv med god vaksinasjonsdekning er det en klar aldersgradient. Denne sykdommen er betydelig farligere for eldre.

³ Veneti, L., Salamanca, B. V., Seppälä, E., Starrfelt, J., Storm, M. L., Bragstad, K., ... Whittaker, R. (2021). No difference in risk of hospitalisation between reported cases of the SARS-CoV-2 Delta variant and Alpha variant in Norway. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.02.21263014>

Epidemiens størrelse bestemmes av virusets spredningsevne, gitt ved det effektive reproduksjonstallet R_e som uttrykker antallet nye tilfeller som en gjennomsnittlig smittet person gir opphav til, kontakthypighet, varighet av smittsom periode og andel mottakelige i befolkningen. Utviklingen i disse fire faktorene bestemmer om epidemien skal øke.

Folkehelseinstituttet vurderer at det er stor sannsynlighet for en økende epidemi i landet i perioden desember–januar, og at denne økningen er stor. Økningen vil sannsynligvis fortsatt være størst blant uvaksinerte barn og unge, men det kan også komme økning blant vaksinerte voksne. Det er imidlertid uvaksinerte middelaldrende og vaksinerte og uvaksinerte eldre med risikotilstander som blir så syke at de må på sykehus. En økning i omfanget vil ha stor konsekvens på nasjonalt plan, for befolkningen og for helsetjenesten. Den største virkningen vil komme når omikronvarianten overtar for alvor. Vi må være forberedt på at en rask spredning i løpet av kort tid kan gi økt sykdomsbyrde og betydelig økt belastning på kommunene og i sykehus. Det er likevel håp om at vaksinebeskyttelsen vil dempe innvirkningen på antallet alvorlige tilfeller.

2 Immunresponser

2.1 Immunrespons etter fullvaksinering med mRNA-vaksine (2 doser)

Det rapporteres at immunresponsen etter vaksinasjon med Comirnaty synker gradvis i perioden 6 måneder etter 2. dose. Dette gjelder både nivået av spike-bindende antistoffer og virus nøytraliserende antistoffer (også målt mot deltavarianten). Kvantitering av antistoffer har også vist at nivået som måles på alle tidspunkter fram til 6 måneder etter 2. dose var lavere med økende alder.^{4,5,6}

Data fra Qatar viser et fall i beskyttelse mot infeksjon 5-7 måneder etter 2. dose, men ikke når det gjelder beskyttelse mot alvorlig sykdom.⁷ Data fra flere studier⁸ indikerer at unge voksne oppnår et høyere nivå av både antistoffer og cellulære responser enn eldre etter 2 doser med mRNA-vaksine. Dette betyr også at yngre aldersgrupper sannsynligvis har lenger varighet av beskyttende immunitet enn eldre, noe som også samsvarer med erfaringer fra andre vaksiner.

Studier av immunresponser induisert med Spikevax viser også avtagende nivåer av både spike-bindende og funksjonelle antistoffer målt mot ulike virusvarianter (inkludert Delta) i et tidsrom på 6

⁴ 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*, 10(100208). <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100208>

⁵ 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>

⁶ 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)

⁷ Chemaitelly, H., Tang, P., Hasan, M., AlMukdad, S., Yassine, H., Benslimane, F., ... Abu-Raddad, L. (2021). Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *The New England Journal of Medicine*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114114>

⁸ Collier, D. A., Ferreira, I., Kotagiri, P., Datir, R. P., Lim, E. Y., Touzler, 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>

måneder etter fullvaksinering.^{9,10} En annen studie med begge mRNA-vaksinene viste det samme, men B-celle-responser med hukommelse rettet mot alfa, beta -og deltavirus viste seg derimot å være stabile eller svakt økende. Selv om T-celler med hukommelse avtok noe over tid, ble det fortsatt påvist betydelige nivåer av slike celler etter 6 måneder.¹¹ Dette indikerer at immunologisk hukommelse, og beskyttelse kan vedvare over lengre tid på tross av fallende nivåer av antistoffnivåer. Andre studier av cellulær immunitet, blant annet gjort på helsearbeidere etter vaksinerings med Comirnaty, viste også at T-celler med beskyttende effektorfunksjoner i stor grad er til stede i hele observasjonstiden.¹²

Bruk av mRNA-vaksiner gir robuste immunresponser med hukommelse både for B celler og T celler mot både villtype og andre virusvarianter (inkludert Delta) med varighet opp til 6 måneder og trolig lenger. Immunresponsene faller imidlertid over tid, noe som også samsvarer med rapporter om redusert beskyttelse mot infeksjon. Beskyttelsen mot infeksjon faller imidlertid raskere enn beskyttelsene mot alvorlig sykdom og død. Selv om antistoffnivåene for alle aldersgrupper faller over tid, er det fortsatt usikkert hva dette betyr for evnen til å opprettholde beskyttelse. Yngre og middelaldrende responderer generelt bedre på vaksinerings sammenliknet med eldre, og de har et høyere antistoffnivå gjennom hele tidsforløpet fram mot 6 måneder etter 2. dose.¹³ Dette har betydning for vurderingen av behovet for oppfriskningsdose i relasjon til alder.

Det er foreløpig ikke etablert noe kvantitativt korrelat til beskyttelse, hverken for antistoffer eller T-celler, som definerer hvilket nivå som må være til stede for å oppnå beskyttelse. Det er derfor ikke mulig å definere graden av beskyttelse basert utelukkende på målinger av slike immunresponser, og vurderinger av behov for oppfriskningsdose bør bygge på studier som adresserer vaksineeffekt.

Immunrespons etter oppfriskningsdose (3. dose)

Antistoffer som kan nøytralisere villtypevirus og de to virusvariantene Beta og Delta ble undersøkt i en studie med oppfriskningsdose (fase I, FDA) med Comirnaty, og resultatene viste en klar økning i nøytraliserende antistoffnivåer etter oppfriskningsdosen for alle tre virusvarianter sammenliknet med resultat etter 2 doser.¹⁴ Dette indikerer at det dannes god immunologisk hukommelse etter 2 vaksinedoser uavhengig av virusvariant. Erfaringer fra influensa-vaksinering tilsier at man ofte får en bedre og bredere immunrespons etter oppfriskningsdoser.¹⁵ Data fra fase I-studien tyder på at dette også gjelder for Comirnaty. Vaksinerings med en oppfriskningsdose med Comirnaty ble også undersøkt

⁹ Widge, A. T., Roupael, N. G., Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roberts, P. C., Makhene, M., ... Beigel, J. H. (2021). Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *The New England Journal of Medicine*, 384(1), 80-82. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2032195>

¹⁰ Pegu, A., O'Connell, S. E., Schmidt, S. D., O'Dell, S., Talana, C. A., Lai, L., ... Doria-Rose, N. A. (2021). Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*, 373(6561), 1372-1377. <https://doi.org/10.1126/science.abj4176>

¹¹ Goel, R. R., Painter, M. M., Apostolidis, S. A., Mathew, D., Meng, W., Rosenfeld, A. M., ... Wherry, E. J. (2021). mRNA Vaccination Induces Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 with Continued Evolution to Variants of Concern. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.457229>

¹² Guerra, G., Picozza, M., D'Orso, S., Placido, R., Pirronello, M., Verdiani, Alice., ... Borsellino, G. (2021). The BNT162b2 mRNA vaccine induces polyfunctional T cell responses with features of longevity. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.27.462006>

¹³ 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*, 108(100208). <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100208>

¹⁴ Falsy, A. R., Frenck, R. W., Walsh, E. E., Kitchin, N., Absalon, J., Lockhart, S., ... Dormitzer, P. R. (2021). SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *The New England Journal of Medicine*, (385), 1627-1629. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113468>

¹⁵ Galli, G., Hancock, K., Hoschler, K., DeVos, J., Praus, M., Bardelli, M., ... Stephenson, I. (2009). Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(19), 7962-7967. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903181106>

i en del-studie med flere deltakere i alderen 18-55 år som fikk en oppfriskningsdose 5-8 måneder etter 2. dose. Oppfriskningsdosen ga en klar økning i både antistoffnivåer og T celler sammenliknet med responsen etter 2 doser.

I en klinisk studie hvor det ble gitt en oppfriskningsdose med Spikevax 6 måneder etter 2. dose, viste resultatene en signifikant økning av nøytraliserende antistoffer (4 ganger økning mot villtype) sammenliknet med responsen etter 2 doser.^{16, 17} Det foreligger ikke informasjon om cellulære immunresponser etter oppfriskningsdose for denne vaksinen. Antistoffmålinger i alle studier med oppfriskningsdose er gjort etter kort tid (noen få uker) og sier lite om varigheten eller betydningen av denne responsen for beskyttelsen på sikt.

2.2 Oppfriskningsdose: Relevans for nye virusvarianter, inkludert Omikron.

Omikronvarianten virker å ha høyere spredningsevne enn Delta og vil kunne dominere det epidemiologiske bildet om få uker.¹⁸ Spørsmålet om en oppfriskningsdose også vil være relevant for å sikre eller øke beskyttende immunresponser mot både delta- og omikronvarianten er derfor viktig.

Omikronvarianten har et stort antall mutasjoner hvorav de fleste er knyttet til Spike-proteinet (vaksineantigenet). Det har vært knyttet stor usikkerhet til om vaksinene kan indusere beskyttende immunresponser mot denne varianten. Kartlegging av posisjoner for mutasjonene i Spike-proteinet fra omikron-varianten viser at mange av dem affiserer bindingssteder (epitoper) for antistoffer som trolig bidrar til beskyttelse mot infeksjon (RBD området)¹⁹

Det har de siste ukene kommet flere mindre studier, både fra vaksineprodusentene og fra frittstående forskere i mange land, som har undersøkt hvor godt serum fra vaksinerte nøytraliserer

¹⁶ 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>

¹⁷ Moderna. (2021). *Moderna Announces Submission of Data to European Medicines Agency for its COVID-19 Vaccine Booster. Press Release September 3, 2021.*

¹⁸ FHI. (2021). Risiko ved covid-19-epidemien og ved omikronvarianten i Norge. *Rapport, 13.12.21*

¹⁹ Callaway, E. (2021). Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03552-w>

bekymringsvariantene.^{20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28} Studiene viser at serum fra fullvaksinerte har dårlig evne til å nøytralisere deltavarianten, og i enda mindre grad omikronvarianten når det har gått lang tid siden siste dose. En liten studie med oppfriskningsvaksinering av unge personer med Comirnaty (6-18 måneder etter 2. dose) viser imidlertid at nivået av antistoffer som kan nøytralisere omikronvarianten kan økes fra et svært lavt nivå etter 2. dose (25 ganger lavere enn villtype) til et betydelig høyere nivå etter en oppfriskningsdose (25 ganger økning, dvs. samme nivå som mot villtype etter 2. dose). Nivået av nøytraliserende antistoffer mot Omikron er likevel lavere enn nivået man ser for Delta etter 3. dose.²⁸ Det er også vist at oppfriskningsdose med Spikevax gir en økning i antistoffer mot omikronviruset.²⁹ Fullvaksinerte som tidligere har gjennomgått infeksjon ser ut til å opprettholde bedre evne til nøytralisasjon av flere bekymringsvarianter inkludert omikronvarianten. Det samme gjelder for de som er fullvaksinert med mRNA-vaksine eller kombinasjon av Vaxzevria og en mRNA-vaksine, og som i tillegg har mottatt oppfriskningsdose med en av mRNA-vaksinene.³⁰ Grunnen til dette er at antistoffresponsen endrer seg over tid (affinitetsmodning) og blir mer bredspektret etter gjentatte vaksineringer. En av studiene indikerer også høyere grad av nøytralisasjon av delta- og omikronvarianten blant de som har gjennomgått infeksjon etter at de ble fullvaksinert³¹.

Kunnskap om mutasjonene i omikronvarianten tilsier at disse i langt mindre grad påvirker T-celle-responser mot spikeproteinene.^{32, 33} Konsekvensene av dette er at vaksineindusert T-celle basert

²⁰ Cele, S., Jackson, L., Khan, K., Khoury, D. S., Moyo-Gwete, T., Tegally, H., ... Sigal, A. (2021). SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>

²¹ Rössler, A., Riepler, L., Bante, D., von Laer, D. & Kimpel, J. (2021). SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267491>

²² Wilhelm, A., Widera, M., Grikscheit, K., Toptan, T., Schenk, B., Pallas, C., ... Ciesek, S. (2021). Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>

²³ Sheward, D. J., Kim, C., Pankow, A., Dopico, X. C., Dyrdak, R., Dillner, J., ... Murrell, B. Variable loss of antibody potency against Omicron. *Karolinska Institutet*. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/benjamin-murrell_c19_whoconsultation_15dec2021.pdf?sfvrsn=32b6d197_7

²⁴ Schmidt, F., Muecksch, F., Weisblum, Y., Da Silva, J., Bednarski, E., Cho, A., ... Bieniasz, P. D. (2021). Plasma neutralization properties of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.21267646>

²⁵ Basile, K., Rockett, R. J., McPhie, K., Fennell, M., Johnson-Mackinnon, J., Agius, J. E., ... Kok, J. (2021). Improved neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron variant after Pfizer-BioNTech BNT162b2 COVID-19 vaccine boosting. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472252>

²⁶ Nemet, I., Kliker, L., Lustig, Y., Zuckerman, N. S., Erster, O., Cohen, C., ... Mandelboim, M. (2021). Third BNT162b2 vaccination neutralization of SARS-CoV-2 Omicron infection. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.13.21267670>

²⁷ Garcia-Beltran, W. F., St. Denis, K. J., Hoelzemer, A., Lam, E. C., Nitido, A. D., Sheehan, M. L., ... Balazs, A. B. (2021). mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARSCoV-2 Omicron variant. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.14.21267755>

²⁸ Pfizer. (2021). Pfizer and BioNTech Provide Update on Omicron Variant. [Press release, 08.12.21](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-2021-12-08)

²⁹ Doria-Rose, N., Shen, X., Schmidt, S. D., O'Dell, S., McDanal, C., Wenhong Feng, W., ... Montefiori, D. C. (2021). Booster of mRNA-1273 Vaccine Reduces SARS-CoV-2 Omicron Escape from Neutralizing Antibodies. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.15.21267805>

³⁰ Atmar, R. L., Lyke, K. E., Deming, M. E., Jackson, L. A., Branche, A. R., El 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>

³¹ Rössler, A., Riepler, L., Bante, D., von Laer, D. & Kimpel, J. (2021). SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267491>

³² Redd, A. D., Nardin, A., Kared, H., Bloch, E. M., Abel, B., Pekosz, A., Tobian, A. R. (2021). Minimal cross-over between mutations associated with Omicron variant of SARS-CoV-2 and CD8+ T cell epitopes identified in COVID-19 convalescent individuals. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.06.471446>

³³ Sette, A. (2021). Further studies on SARS-CoV-2 variants. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/alex-sette_c19_whoconsultation_15dec2021.pdf?sfvrsn=88fc28a7_7

beskyttelse mot alvorlig sykdom fortsatt kan spille en betydelig rolle også mot omikronvarianten. En nylig studie viste at bare én av åtte kartlagte T-celle epitoper som gjenkjennes av immunresponsen etter covid-19 infeksjon var affisert av mutasjoner i spikeproteinet fra omikronvarianten.³⁴ Det ble også observert en tydelig økning av CD8+ T-celler som responderer mot spike-epitoper etter oppfriskningsdose med Comirnaty.³⁵ Flere studier tyder på at vaksinerte har god T-celle-respons mot deltavarianten sammenliknet med villtype. Dette gjelder også for omikronvarianten om enn i noe mindre grad.^{36, 37}

Immunresponsdataene beskrevet ovenfor støttes av observasjonsstudier fra flere land som tilsier at beskyttelsen mot alvorlig sykdom i stor grad er bevart også for bekymringsvarianter, og at selv om beskyttelsen mot infeksjon er lav både mot delta- og omikronvarianten over tid etter andre dose, så øker beskyttelsen igjen etter en oppfriskningsdose.

2.3 Naturlig oppfriskning som alternativ til 3. dose med vaksine

Nåværende kunnskap tyder på at to doser mRNA-vaksine gir noe bedre beskyttelse mot infeksjon de første månedene etter siste dose enn gjennomgått infeksjon, mens beskyttelsen mot alvorlig sykdom og død ser ut til å være svært god ved begge situasjoner og det er vanskelig å detektere en forskjell i beskyttelse hos yngre personer. Det er sannsynlig at naturlig infeksjon vil gi noe mer langvarig og bredere beskyttelse (mot ulike varianter) enn hva fullvaksinering med nåværende mRNA-vaksiner gjør. Ved naturlig infeksjon vil en få bedre T-celle-responser fordi immunforsvaret da vil kunne gjenkjenne andre proteiner i viruset i tillegg til S-proteinet i motsetning til dagens mRNA-vaksiner. T-celle-responser er generelt 'bredere' enn antistoffresponser og mindre følsomme for endringer i viruset. Det er derfor rimelig å anta at en naturlig oppfriskning vil kunne ha en fordel fremfor oppfriskningsdose med dagens mRNA-vaksiner når det gjelder beskyttelse mot nye fremtidige virusvarianter. Dette bildet vil kunne endre seg med videreutviklede mRNA-vaksiner som koder for andre proteiner i tillegg til S-proteinet, eller ved bruk av andre vaksintyper enn mRNA som inneholder flere virusproteiner.

En stor fordel ved oppfriskningsdose av vaksine sammenliknet med naturlig oppfriskning er at man ved vaksinering får en kontrollert høy-eksponering for SARS-CoV-2-proteiner som gir beskyttende immunresponser i motsetning til naturlig oppfriskning der man ikke har kontroll på virusmengden man blir utsatt for. Det kan ikke utelukkes at en naturlig oppfriskning vil kunne gi alvorlig sykdom selv hos vaksinerte, men dette vil være svært sjelden hos unge, friske voksne som er fullvaksinert. I teorien vil det kunne være en risiko for at fullvaksinerte som blir smittet og syke kan få langvarige symptomer, men den absolutte risikoen er sannsynligvis lav. Det samme vil gjelde for andre tilstander som er assosiert med covid-19-sykdom, som myokarditt eller mis-a (multisystem inflammatory syndrome in adults). Dette fordi gjennombruddsinfeksjoner blant fullvaksinerte ofte er milde eller asymptomatiske og med et kortere forløp enn infeksjoner blant uvaksinerte.

Virusmengden man blir utsatt for ved naturlig oppfriskning vil variere og dermed vil graden av immunstimulering variere fra individ til individ. Varigheten av beskyttelse for den enkelte vil derfor være ulik. Immunresponsen etter en oppfriskningsdose med vaksine vil gi en mer konsistent immunrespons og sannsynligvis et høyere nivå av nøytraliserende antistoffer enn naturlig

³⁴ Redd, A. D., Nardin, A., Kared, H., Bloch, E. M., Abel, B., Pekosz, A., Tobian, A. R. (2021). Minimal cross-over between mutations associated with Omicron variant of SARS-CoV-2 and CD8+ T cell epitopes identified in COVID-19 convalescent individuals. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.06.471446>

³⁵ Pfizer. (2021). Pfizer and BioNTech Provide Update on Omicron Variant. [Press release, 08.12.21](#)

³⁶ Burgers, W. & Riou, C. (2021). Preliminary experimental data on T cell cross-reactivity to Omicron. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/wendy-burgers_c19_whoconsultation_15dec2021.pdf?sfvrsn=2a2a7479_7

³⁷ Sette, A. (2021). Further studies on SARS-CoV-2 variants. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/alex-sette_c19_whoconsultation_15dec2021.pdf?sfvrsn=88fc28a7_7

oppfriskningsdose. Samtidig så vil en oppfriskningsdose teoretisk kunne forsterke ‘immune imprinting’ (‘original antigenic sin’) som vil si at kroppens immunforsvar har en tilbøyelighet til å bruke immunologiske hukommelsesceller basert på en tidligere eksponering for viruset (naturlig infeksjon eller vaksinasjon) når en annen variant av viruset oppstår. Hukommelses B- og T-celler som dannes etter en naturlig infeksjon/vaksinasjon er nødvendig for å gi en langvarig beskyttelse, men en mulig ulempe er at disse hukommelsescellene kan gi en mindre effektiv immunrespons hvis man skulle bli utsatt for en annen variant av viruset senere. I verste fall kan det tenkes at den opprinnelige immunologiske hukommelsen fører til at f.eks. evnen til å danne nøytraliserende antistoffer mot fremtidige virusvarianter av SARS-CoV-2 blir vesentlig svekket. Fenomenet ‘immune imprinting’^{38[06],39[06]}, men hvor viktig dette er for covid-19 er ikke kjent. Det er så langt ikke noe som tyder på at ‘immune imprinting’ er et problem ved SARS-CoV-2-^{40[06]}, men det kan ikke utelukkes at vaksinerings av unge voksne med gjentatte doser av covid-19-vaksiner basert utelukkende på en bestemt variant av Spike-proteinet, kan føre til en dårligere immunrespons mot nye varianter av SARS-CoV-2 viruset de vil støte på senere i livet.

Det er vist i en rekke studier at den beste beskyttelsen oppnås når naturlig immunitet forsterkes med en vaksine, såkalt hybrid immunitet, men det er foreløpig lite data på immunresponsen hos vaksinerte etter påfølgende naturlig infeksjon.

3 Vaksineeffekt

Beskyttelse etter fullvaksinering

Observasjonsstudier viser publiserte data for beskyttelse etter vaksinasjon med Comirnaty eller Spikevax som er gjort i perioder hvor deltavarianten (B.1.617.2) har vært dominerende. Dataene er foreløpige data fra sammenstillinger av internasjonale observasjonsstudier basert på en *living systematic review* fra Johns Hopkins/WHO⁴¹.

Vaksineeffekt for fullvaksinasjon med Comirnaty og Spikevax er likeverdig og er vist for den generelle populasjonen samlet i [oppdrag 49b](#). Noen nye studier er tilkommet siden den vurderingen ble gjort med det endrer ikke resultatene.

For beskyttelse av gruppen under 45 år vises det til data presentert i [oppdrag 49c](#), som viser at korttidsbeskyttelse etter fullvaksinasjon viser god vaksineeffekt mot både infeksjon og sykehusinnleggelser. Det har kommet noen flere studier som rapporterer vaksineeffekt etter langtidsoppfølging (5-6 måneder etter fullvaksinering) i deltaperioden og spesifikt for befolkningsgruppen under 50 år. I tillegg til studien fra Israel⁴² og UK⁴³ var det to nye studier, en fra

³⁸ Chakradhar, S. (2015). Updated, augmented vaccines compete with original antigenic sin. *Nature Medicine*. (21), 540–541. <https://doi.org/10.1038/nm0615-540>

³⁹ Alyson A Kelvin, A. A. & Zambon, M. (2019). Influenza imprinting in childhood and the influence on vaccine response later in life. *Eurosurveillance*. 24(48). <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.48.1900720>

⁴⁰ Rijkers, G T. & van Overvelde, F. J. (2021). The “original antigenic sin” and its relevance for SARS-CoV-2 (COVID-19) vaccination. *Clinical Immunology Communications*. 1, 13-16. <https://doi.org/10.1016/j.clicom.2021.10.001>

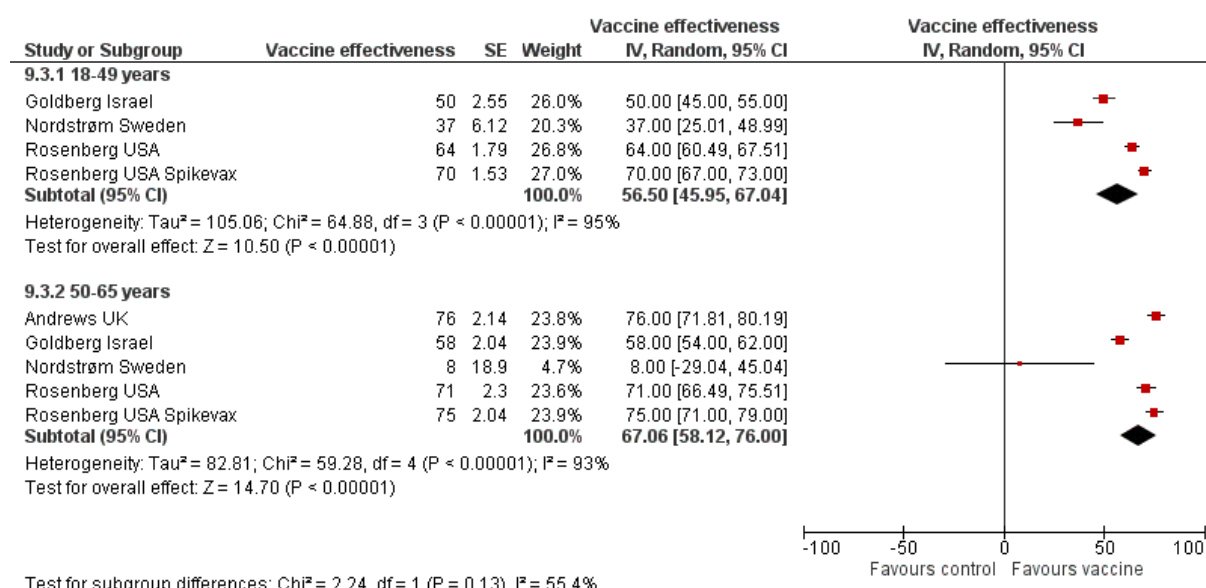
⁴¹ International Vaccine Access Center (IVAC) (2021, 17. oktober). *VIEW-hub*. <https://view-hub.org/resources>

⁴² Goldberg, Y., Mandel, M., Bar-On, Y.M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Haas, E.J., ... Huppert, A. (2021). Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>

⁴³ Andrews, N., Tessier, E., Stowe, J., Gower, C., Kirsebom, F., Simmons, R., ... Bernal, J. (2021). Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

Sverige⁴⁴ og en fra USA⁴⁵. Studien fra USA rapportere data både for Comirnaty og Spikevax. Vi forventer at det vil komme mer data for denne aldergruppen, og tar også forbehold om at vi ikke har funnet alle aktuelle studier.

Av de fire studiene som rapporterte vaksineeffektivitet (VE) mot *bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon* varierte VE fra 37 % til 70 % hos deltagere mellom 18 og 49 år, og fra 8 % til 76 % for deltagere mellom 50 og 65 år som hadde > 20 uker oppfølgingstid. Selv med variasjonen i effektstørrelse mot bekreftet infeksjon, ga det samlede effektestimater en VE på 56 % (95% KI 46-67 %) for deltagere mellom 18 og 49 år, med en betydelig heterogenitet mellom studiene ($I^2=95\%$). For deltagere mellom 50 og 65 år var VE på 67 % (95% KI 58-76 %), også med en betydelig heterogenitet ($I^2=93\%$) (Figur 4). Heterogenitet i metaanalyser sier noe om hvor like eller ulike studiene som blir sammenstilt er. Hvis studiene er forskjellige med hensyn på få hendelser (gir store konfidensintervaller) vil dette gi større heterogenitet. Skalaen går fra 0 til 100 % hvor over 75 % anses som høy heterogenitet.



Figur 4. Forest plot av studier VE mot infeksjon i observasjonsstudier i befolkningen på **over og under 50 år** gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende med lang oppfølging etter fullvaksinasjon (>20 uker).

Da det er få sykehusinnleggelser i denne aldersgruppen under 50 år var det kun to studier som rapporterte data. Vaksineeffekt mot *sykehusinnleggelse* på grunn av covid-19 var rapportert i en studiene fra Israel og en fra USA. Studien fra Israel rapporterte på aldersgruppen 40-59 år med lang oppfølgingstid (24 uker etter vaksine) med en VE 94 % (95% KI 87-97 %). Studien fra USA rapporterte på aldersgruppen 18-49 år med lang oppfølgingstid (24 uker etter vaksine) med en VE 92 % (95% KI 88-96 %).

⁴⁴ Nordström, P., et al. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccination Against Risk of Symptomatic Infection, Hospitalization, and Death Up to 9 Months: A Swedish Total-Population Cohort Study, SSRN. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3949410

⁴⁵ Rosenberg, E. S., et al. (2021). Covid-19 Vaccine Effectiveness in New York State. *New England Journal of Medicine*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116063>

Foreløpig er det kun en studie fra Skottland⁴⁶ som har rapportert VE mot *død av Covid-19* i Delta-perioden samlet hos deltagere på 40-59 år og som fikk Comirnaty. Resultatene viste en VE på 95 % (95% KI 79-99) etter 10 ukers oppfølging etter fullvaksinering.

En systematisk oversikt⁴⁷ har gjort en metaregresjon-analyse og viser til hvordan VE ved forskjellige grader av sykdom blir redusert etter tid (waning). SARS-CoV-2 infeksjon (PCR+) blir i underkant av 20 prosentpoeng lavere etter 6 måned etter andre dose. Symptomatisk covid-19-sykdom blir 25 prosentpoeng lavere når en ser på alle aldre, og 32 prosentpoeng lavere hos de over 50 år. En mindre reduksjon i VE ses ved alvorlig sykdom der VE blir 8 prosentpoeng lavere når en ser på alle aldre, og 10 % lavere hos de over 50 år (Tabell 3). Dataene er ikke spesifikke for varianter og alle varianter av SARS-CoV-2 er tatt med i denne oversikten.

Tabell 3. VE forskjeller fra 1 til 6 måned etter 2 dose for de forskjellige alvorlighetsgrader av covid-19 sykdom uavhengig av variant. Basert på en systematisk oversikt som har gjort en metaregresjons-analyse.

Utfall	Alder	Antall studier	Lavere VE fra 1 til 6 mnd etter siste dose (95 % KI), p-verdi
SARS-CoV-2 infeksjon (PCR+)	Alle aldre	6	18.5 % (33.4 til 8.4 %), p=0.0006
	Eldre (≥50 år)	6	19.9 % (36.7 til 9.2 %), p=0.0007
Covid-19 symptomatisk sykdom	Alle aldre	6	25.4 % (42.4 til 13.7 %), p<0.0001
	Eldre (≥50 år)	2	32.0 % (69.0 til 11.0 %), p=0.0002
Covid-19 alvorlig sykdom	Alle aldre	8	8.0 % (15.2 til 3.6 %), p=0.0002
	Eldre (≥50 år)	8	9.7 % (14.7 til 5.9 %), p<0.0001

⁴⁶ McKeigue, P. M., McAllister, D. A., Hutchinson, S. J., Robertson, C., Stockton, D. & Colhoun, H.M. (2021). Efficacy of vaccination against severe COVID-19 in relation to Delta variant and time since second dose: the REACT-SCOT case-control study. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.12.21263448v2>

⁴⁷ Feikin, D., Higdon, M. M., Abu-Raddad, L. J., Andrews, N., Araos, R., Goldberg, Y., ...Patel, M. (2021). Duration of Effectiveness of Vaccines Against SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease: Results of a Systematic Review and Meta-Regression. *The Lancet, preprint - SSRN*. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3961378>

Beskyttelse etter oppfriskningsdose

Fire studier fra Israel^{48,49,50,51}, en studie fra UK⁵² og en studie fra Italia⁵³ har rapportert data fra oppfriskningsdose av Comirnaty blant personer over 50 år. I tillegg er det publisert en studie fra USA som har gitt enten Comirnaty eller Spikevax. Studiene rapporterer lavere infeksjonsrater 1-2 uker etter oppfriskningsdose med Comirnaty i en befolkning hvor eldre mottok oppfriskningsdose først. Samlet viser studiene at gruppen som har fått oppfriskningsdose sammenlignet med fullvaksinerte som ikke har fått oppfriskningsdose har en effekt på 46 – 92 % mot infeksjon, 45 – 95 % mot sykehusinnleggelse og 93 – 97 % mot død på grunn av covid-19. Det er betydelig heterogenitet mellom studiene (høy I₂) (Figur 5). Kun én studie fra Israel er tatt med i sammenstilling av effektestimater da det er overlapp mellom populasjonene i studiene fra Israel. Nye studier kan endre disse estimatene. Data på Spikevax er foreløpig kun rapportert i en studie, og vaksineeffekt data er tilsvarende som for Comirnaty.

⁴⁸ Bar-On, Y. M., et al. (2021). "Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups." *New England Journal of Medicine*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115926>

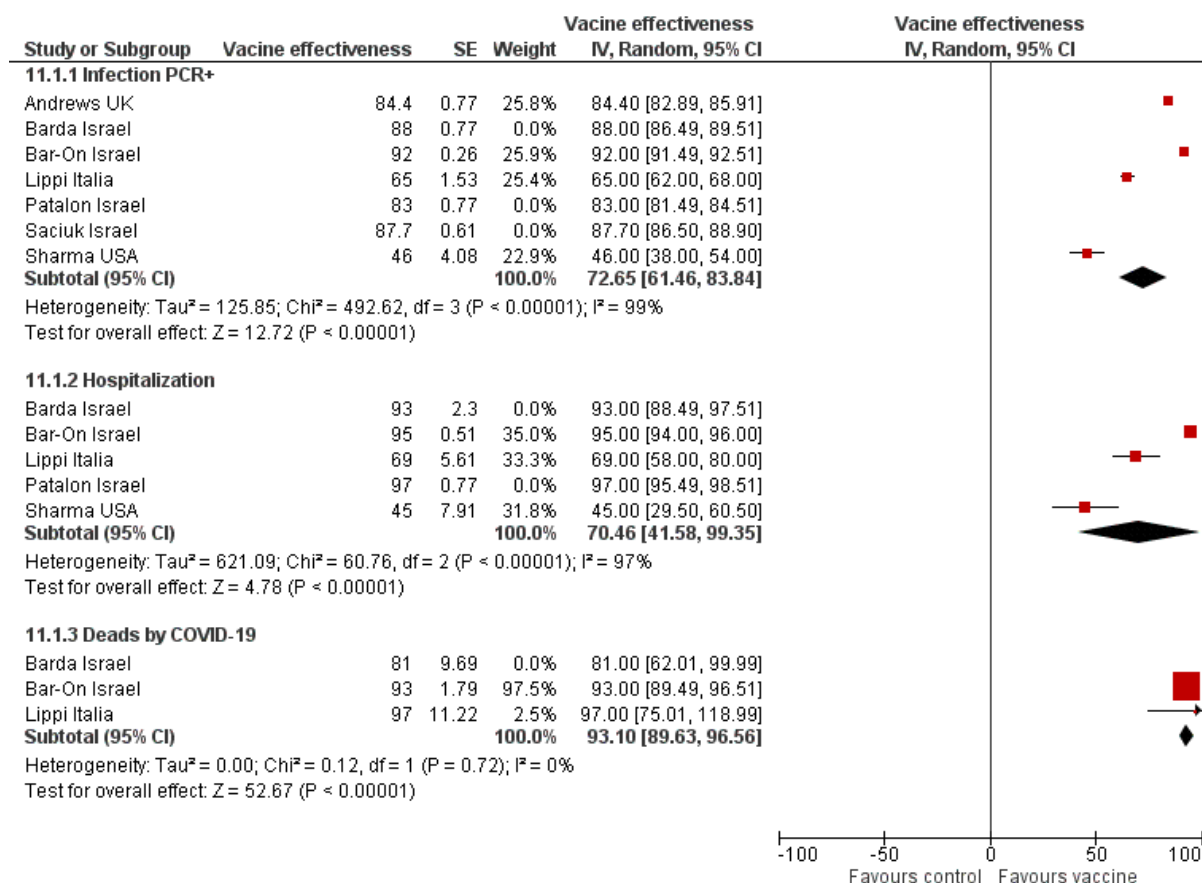
⁴⁹ Patalon, T., et al. (2021). "Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2 Following Receipt of 3 vs 2 Doses of the BNT162b2 mRNA Vaccine." *JAMA Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.7382>

⁵⁰ Barda, N., et al. (2021). "Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study." *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

⁵¹ Saciuk, Y., et al. (2021). "Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA vaccine." *The Journal of Infectious Diseases*. <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab556/6415586>

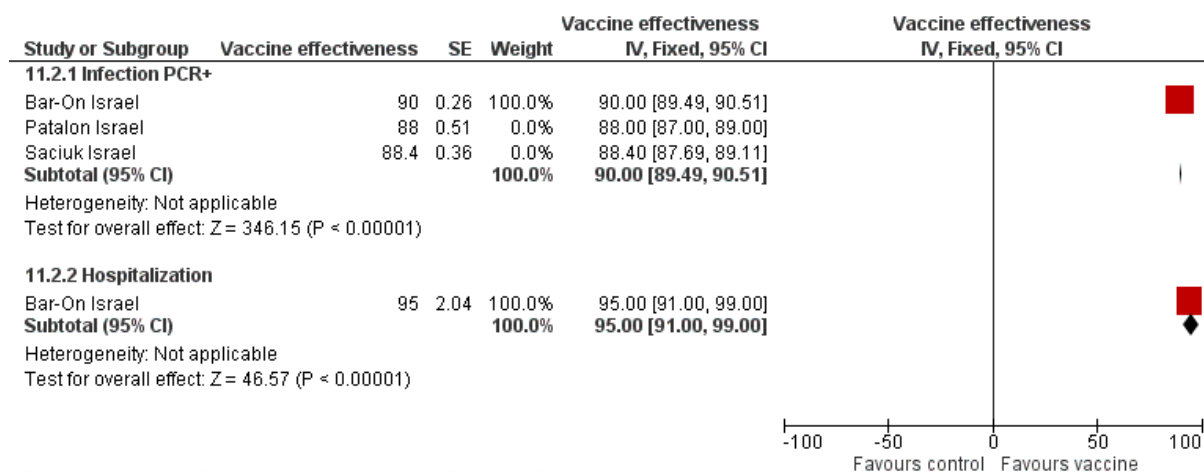
⁵² Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Gower, C., Ramsay, M. & Bernal, J. L. (2021). Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.11.15.21266341>

⁵³ Lippi, G. and C. Mattiuzzi (2021). Primary COVID-19 vaccine cycle and booster doses efficacy: analysis of Italian nationwide vaccination campaign, Research Square. Research Square. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1116534/v1>



Figur 5. Forest plot av observasjonsstudier hvor oppfriskningsdose er sammenlignet med fullvaksinerte uten oppfriskningsdose i befolkningen på **over 50 år** som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende. VE mot infeksjon, sykehusinnleggelser og død er rapportert.

For en befolkning under 50 år finnes det færre studier, da det kun er få land som har rukket å både vaksinere denne gruppen og rapportert data, alle studiene har kort oppfølgingstid. Fire av de nevnte studiene ovenfor har rapportert data. Studiene rapporterer lavere infeksjonsrater 1-2 uker etter oppfriskningsdose med Comirnaty i en befolkning hvor personer under 50 år mottok oppfriskningsdose. Samlet viser studiene at gruppen som har fått oppfriskningsdose sammenlignet med fullvaksinerte som ikke har fått oppfriskningsdose viser en effekt på 88 – 90 % mot infeksjon og 95 % mot sykehusinnleggelse, det er betydelig heterogenitet mellom studiene (høy I²) (Figur 6). Nye studier kan endre disse estimatene.



Figur 6. Forest plot av observasjonsstudier hvor oppfriskningsdose er sammenlignet med fullvaksinerte uten oppfriskningsdose i befolkningen på **under 50 år** som er gjort i perioder hvor deltavarianten er dominerende. VE mot infeksjon og sykehusinnleggelse er rapportert.

Kun en preprint-studie fra UK⁵⁴ har rapportert foreløpig data på vaksineeffekt mot omikronvarianten. Mellom 27. november og 6. desember 2021 ble henholdsvis 581 omikron- og 56 439 Deltatilfeller identifisert. VE mot omikroninfeksjon etter to doser Comirnaty var på 88 % (KI 66 -96 %) 2-9 uker etter dose 2, og falt til mellom 34 og 37 % fra 15 uker etter dose 2. Fra to uker etter en Comirnaty oppfriskningsdose økte VE til 76 % (KI 56 - 86 %). Til sammenligning var VE for deltavarianten 64 % (KI 61-66 %) ved 25 uker etter andre dose Comirnaty, og økte til 93 % (KI 92-93 %) to uker etter en Comirnaty oppfriskningsdose. En preprint-studie⁵⁵ viser til gjennombruddsinfeksjoner etter tre doser med vaksine hos turister som hadde vært i Sør-Afrika og blitt smittet med Omikron.

Det er ingen studier som tyder på at gravide har dårligere effekt av vaksinene enn andre friske voksne på samme alder. Det er snarere mer som tyder på at den gravide og fosteret har nytte av vaksinasjon.

4 Sikkerhet

For en mer fullstendig vurdering av sikkerhet ved mRNA-vaksinene generelt, etter fullvaksinasjon og oppfriskningsdoser, henvises det til tidligere oppdragsbesvarelser: [Oppdrag 49](#), [49b](#), [49c](#).

Det er få studier som har sett på effekt og sikkerhet etter heterologe regimer hvor det er gitt en kombinasjon av ulike koronavaksiner ved primærvaksinasjon og oppfriskningsdose. Det ble vist noe data på ACIP-møte 19.november 2021, som tyder på at det er noe høyere forekomst av bivirkninger etter primærvaksinasjon med Comirnaty og oppfriskningsdose med Spikevax⁵⁶. Lignende funn er også rapportert i en studie hvor man undersøkte ulike primærvaksinasjonsregimer med homolog eller heterolog oppfriskningsdose. Man fant her at noen kombinasjoner ga høyere grad av moderate og alvorlige lokale eller systemiske bivirkninger i løpet av de første 7 dagene. Dette gjaldt blant annet oppfriskning med Spikevax etter primærvaksinasjon med Comirnaty hos de under 70 år, og også til de

⁵⁴ Andrews, N., et al. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. medRxiv. <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/12/14/2021.12.14.21267615.full.pdf>

⁵⁵ Kuhlmann, C., et. al (2021). Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Omicron Variant Despite Booster Dose of mRNA Vaccine. SSRN. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3981711

⁵⁶ Shimabukuro, T. (2021). COVID-19 Vaccine Booster Dose Safety. CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-19/04-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

som var primærvaksinert med Vaxzevria.⁵⁷ I denne studien ble det dog benyttet full dose Spikevax som oppfriskningsdose (100 µg), mens det er 50 µg som er godkjent til denne indikasjonen og som brukes som oppfriskningsdose i koronavaksinasjonsprogrammet i Norge.

Det har vært spesiell oppmerksomhet rettet mot peri-/myokarditt (betennelse i hjerteposen/hjertemuskel) etter vaksinasjon med Comirnaty og Spikevax. Regulatoriske myndigheter i USA og Europa har konkludert med at peri-/myokarditt er en sjelden bivirkning av Comirnaty og Spikevax. Preliminære data fra en ny nordisk registerstudie viser at myokarditt oftere oppstår etter andre dose enn etter første, og oftere hos yngre menn. Risikoen for å få myokarditt ser ut til å være høyere etter andre dose med Spikevax enn etter andre dose med Comirnaty. Den nordiske studien viste 19 ekstra tilfeller av myokarditt per 100000 hos menn i alderen 16-24 år i perioden 28 dager etter dose 2 med Spikevax sammenlignet med uvaksinerte.⁵⁸ Risikoen for perikarditt følger samme mønster som myokarditt, men er gjennomgående lavere. Tall fra en fransk kasus-kontrollstudie viser lignende mønster ift. kjønn, alder, dose og vaksintype, som den nordiske studien, med 13 ekstra tilfeller av myokarditt per 100 000 vaksinerte menn i alderen 12-29 år i perioden 1-7 dager etter dose 2 med Spikevax⁵⁹. I Norge anbefales menn under 30 år å vurdere å velge Comirnaty. Det pågår utdypende analyser for å få mer kunnskap om denne risikoen, inkludert risikoen for å få perikarditt og risikoen for å få myokarditt etter gjennomgått SARS-Cov-2. I en nylig publisert studie fra England rapporteres det at hjertebivirkninger oppstår både etter vaksinasjon og etter gjennomgått infeksjon med SARS-Cov-2. Studien viser at risiko for hjertebivirkninger ser ut til å være høyere etter gjennomgått Covid-sykdom enn etter vaksinasjon, med unntak av for personer under 40 år som har fått to doser mRNA-1273 vaksine. I denne gruppen var risiko høyere etter vaksinasjon.⁶⁰ I en foreløpig ikke fagfelleurdert gjennomgang av meldinger via spontanrapporteringssystemet i Canada fant man at risikoen for myokarditt/perikarditt var høyere for begge mRNA vaksinene hvis intervallet mellom dose 1 og 2 var kort.⁶¹

I Norge er det per 14. desember 2021 meldt om 215 tilfeller av perikarditt og 120 tilfeller av myokarditt etter mRNA-vaksine til Legemiddelverket.⁶²

Det ser foreløpig ut til at det via spontanrapporteringssystemet meldes færre bivirkninger etter dose 3 enn etter dose 1 og 2 i Norge. Det er foreløpig ikke nok data til å kunne si noe om hvorvidt det er forskjeller i hvor kraftige eller hvilke bivirkninger som meldes etter dose 3 avhengig av om det er gitt tre doser med samme vaksine, eller en kombinasjon av to eller evt. tre vaksiner.

⁵⁷ Munro, A. 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): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3)

⁵⁸ European Medicine Agency. (2021). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 November - 2 December 2021. [PRAC update on risk of myocarditis and pericarditis with mRNA vaccines, 03.12.21](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2021/12/21-prac-update-on-risk-of-myocarditis-and-pericarditis-with-mrna-vaccines)

⁵⁹ Le Vu, S., Bertrand, M., Jabagi, M.-J., Botton, J., Drouin, J., Baricault, B., ... Zureik, M. (2021) Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messenger et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. EPI-PHARE <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19/>

⁶⁰ Patone, M., Mei, X. W., Handunnetthi, L., Dixon, S., Zaccardi, F., Shankar-Hari, M., ...Hippisley-Cox, J. (2021). Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>

⁶¹ Buchan, S. A., Seo, C. Y., Johnson, C., Alley, S., Kwong, J. C., Nasreen, S., ...Wilson, S. E. (2021). Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.12.02.21267156>

⁶² Statens legemiddelverk. (2021). Meldte mistenkte bivirkninger av koronavaksiner pr. 14.12.2021. [Rapport, 14.12.21](https://www.legemiddelverket.no/rapporter/rapport-14-12-21)

Det er ingen studier som tyder på at gravide får andre bivirkninger av vaksinene enn andre friske voksne på samme alder. Flere land var tidlig ute med å tilby koronavaksine til gravide, og det er økende erfaringsgrunnlag særlig for mRNA-vaksinene i land som USA og Israel. De fleste store vestlige land tilbyr også oppfriskningsdose til gravide, på lik linje med resten av befolkningen. Data fra disse landene har ikke gitt signaler om skadelige bivirkninger hos verken kvinnen eller fosteret (svangerskapsforgiftning, veksthemming hos fosteret, spontanabort, dødfødsel og mødredødsfall).^{63, 64}

5 Regulatoriske forhold

Comirnaty og Spikevax er godkjent til bruk som oppfriskningsdose til personer 18 år og eldre. Anbefalt intervall mellom dose 2 og oppfriskningsdose er minst 6 måneder. Dosering ved vaksineringsdose er:

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

I henhold til preparatomtalene bør beslutningen om når og hvem som skal få en tredje dose med Comirnaty eller Spikevax tas på grunnlag av tilgjengelige data om vaksineeffektivitet, med tanke på begrensede sikkerhetsdata.

EMA har nylig uttalt at oppfriskningsdose kan tilbys med en annen type vaksine enn det som ble tilbudt i primærvaksinasjonsserien (heterolog vaksinasjon).⁶⁵ 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 andre dose og oppfriskningsdose ned til 3 måneder dersom det er hensiktsmessig fra et folkehelseperspektiv.

6 Logistikk

Norge mottar ca. 800 000 doser Comirnaty månedlig første halvår 2022. En del av disse vil være barnedoser, slik at totalkapasiteten som er tilgjengelig for oppfriskningsdoser for den voksne befolkning vil være noe lavere. Videre mottar Norge ca. 260 000 doser Spikevax (som tilsvarer 520 000 oppfriskningsdoser siden den gis som halv dose). Lager, pakking og distribusjon av oppfriskningsdoser

⁶³ Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., Moro, P. L., Oduyibo, T., Panagiotakopoulos, L., ...Meaney-Delman, D. M. (2021). Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *The New England Journal of Medicine*. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2104983>

⁶⁴ Goldshtein, I., Nevo, D., Steinberg, D. M., Rotem, R. S., Gorfine, M., Chodick, G. & Segal, Y. (2021). Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*. 326(8),728-735. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11035>

⁶⁵ European Medicines Agency. (2021). EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19. [News report, 07.12.21](#)

vil kunne følge samme flyt av vaksiner som til nå. Det må avklares hvorvidt kommuner og helseforetak skal bestille vaksiner eller om dette skal fordeles sentralt.

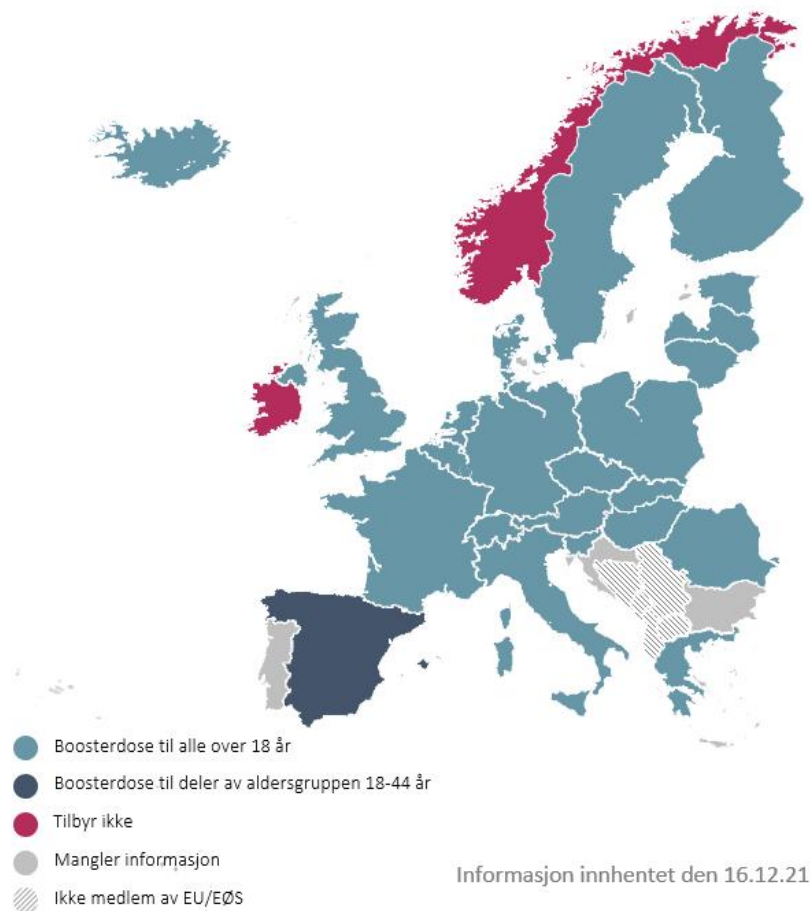
Det er allerede over 93.000 i aldersgruppen 18-44 år som har fått 3. dose (6%), 15.000 (11%) i risikogruppen og 78.000 i ikke-risikogruppen (6%). I denne oversikten inkluderes både gruppene med høy og moderat risiko, men høy-risikogruppen utgjør bare om lag 12.000 personer. Per nå er det 183.000 personer tilgjengelig for vaksinasjon i denne aldersgruppen, hvor av 50.000 i risikogruppen. Oversikten over antall tilgjengelig for vaksinasjon pr uke er gitt nedenfor i tabell 4.

Tabell 4. Oversikt over antall tilgjengelige personer for vaksinasjon per uke, i aldersgruppen 18-44 år.

Antall tilgjengelig for vaksinasjon pr uke (minimum 20 ukers intervall mellom 2. og 3.dose) i aldersgruppen 18-44 år			
	Ikke risikogruppe	Risikogruppe	Totalt
Allerede vaksinert	78 127	15 172	93 299
Uke			
2021-50	133 728	49 887	183 615
2021-51	23 098	4 922	28 020
2021-52	43 808	4 755	48 563
2022-01	90 761	6 300	97 061
2022-02	170 976	8 976	179 952
2022-03	292 613	13 774	306 387
2022-04	212 767	9 723	222 490
2022-05	128 100	6 134	134 234
2022-06	66 621	3 661	70 282
2022-07	45 356	3 081	48 437
2022-08	35 486	2 827	38 313
Etter uke 8	92 668	8 582	101 250

For personer med alvorlig svekket immunforsvar som allerede har mottatt 3 doser i primærvaksinasjonsserien, kan intervallet mellom 3. dose og oppfriskningsdosen reduseres ned til 3 måneder. Oppfriskningsdosen vil for disse personene bli dose nummer 4.

7 Andre lands anbefalinger



Figur 7. Vaksinasjon med oppfriskningsdose i EU/EØS til personer under 44 år.

Figur 7 gir en oversikt over hvilke land i EU/EØS som per 16.12.21 tilbyr vaksinasjon med oppfriskningsdose til den generelle befolkning i aldersgruppen 18-44 år. Danmark⁶⁶, Sverige⁶⁷ og Tyskland⁶⁸ er eksempler på land i Europa som har besluttet å tilby oppfriskningsdoser til alle over 18 år. Dette gjelder også Canada⁶⁹, Australia⁷⁰ og New Zealand⁷¹ av land utenfor Europa. I Danmark blir personer over 18 år tilbudt oppfriskningsdose 6 md. etter 2. dose, hvor det da tilbys Pfizer/BioNTech og Moderna.⁶⁶ Enkelte land tilbyr oppfriskningsdose med et kortere tidsintervall, dette gjelder land som Storbritannia hvor det må ha gått minst 3 md. fra siste dose i grunnvaksinasjonen til oppfriskningsdose.⁷²

⁶⁶ Sundhedsstyrelsen. (2021). Revaccination mod covid-19. [Sundhedsstyrelsen.dk, 13.12.21](https://www.sundhedsstyrelsen.dk/13.12.21)

⁶⁷ Folkhälsomyndigheten. (2021). Vägledning och fördjupad information om vaccination mot covid-19. [Folkhälsomyndigheten.se, 10.12.21](https://www.folkhalsomyndigheten.se/10.12.21)

⁶⁸ Die Bundesregierung. (2021). The most important questions and answers about the coronavirus vaccination. [Die Bundesregierung.de, 01.12.21](https://www.bundesregierung.de/01.12.21)

⁶⁹ Government of Canada. (2021). Summary of NACI updated guidance of December 3, 2021: Booster COVID-19 vaccine doses in Canada. [Government of Canada, 03.12.21](https://www.canada.ca/03.12.21)

⁷⁰ Australian Government, Department of Health. (2021). COVID-19 booster vaccine advice. [Australian Government, 14.12.21](https://www.health.gov.au/14.12.21)

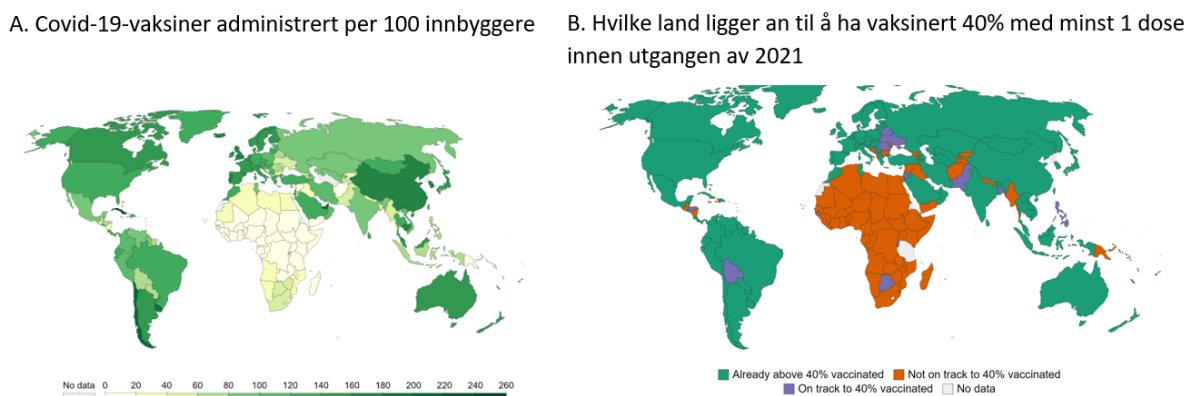
⁷¹ Health Navigator, New Zealand. (2021). COVID-19 vaccine booster dose. [Health Navigator, 13.12.21](https://www.healthnavigator.org.nz/13.12.21)

⁷² UK Health Security Agency. (2021). COVID-19 vaccination: a guide to booster vaccination for individuals aged 18 years and over and those aged 16 years and over who are at risk. [UK Government publications, 11.12.21](https://www.gov.uk/government/publications/11.12.21)

Enkelte europeiske land, deriblant Irland og Spania tilbyr oppfriskningsdoser til deler av befolkningen over 18 år. I Irland får alle personer over 50 år tilbud om oppfriskningsdose.⁷³

8 Globalt perspektiv

I et globalt perspektiv vil den beste anvendelsen av vaksiner være å bruke dem i land der pandemisituasjonen er mer alvorlig før man tilbyr ytterligere doser i Norge eller andre land med en høy vaksinasjonsdekning. Det er per 16.12.2021 satt 8,6 milliarder COVID-19 vaksiner globalt, men disse er meget skjevt fordelt og særlig det afrikanske kontinent ligger langt bak i vaksinasjonsdekning. I lavinntektsland generelt har kun 7,5 % av befolkningen mottatt minst én vaksinedose. I august 2021 oppfordret FN, IMF, Verdensbanken, WHO og WTO til internasjonal forpliktelse og støtte for at alle verdens land skulle oppå at minst 40 % av innbyggerne skulle ha mottatt minst én vaksinedose innen utgangen av 2021. Som det fremgår av projeksjoner i Figur 8 B ligger det ikke an til at mer enn et fåtall afrikanske land vil nå dette målet. Dette står i sterk kontrast til at mange rike land nå begynner å få høy vaksinasjonsdekning med to doser, og flere land implementerer programmer for en dose nummer 3 til ulike befolkningsgrupper.



Figur 8. A) Antall doser av COVID-19 vaksiner administrert per 100 innbyggere i verdens land. Alle doser, inkludert oppfrisknings-doser, regnes med. Siden ett individ kan motta mer enn én dose kan antall doser per 100 innbyggere overstige 100. **B)** Projeksjoner basert på rapportert vaksinedekning og estimert vaksinasjonstempo basert på antall individer vaksinert for første gang i løpet av siste 14 dager. Grønt: allerede over 40 % vaksinerte; Rødt: Ligger ikke an til å oppnå 40 % vaksinerte i løpet av 2021 (med én vaksinedose). Lilla: Ligger an til å oppnå målet om 40 % innen utgangen av 2021. Kilde: Our World in data (19.11.2021).

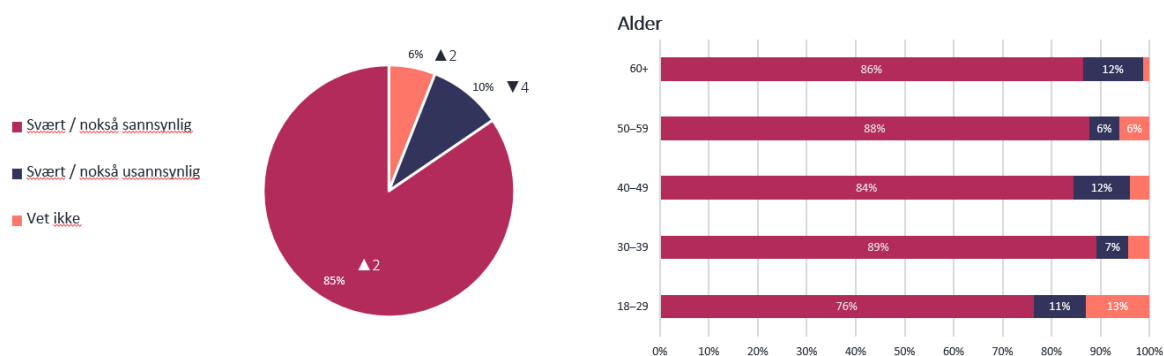
En videre global pandemi med knapphet på vaksiner vil gi økt risiko for at nye varianter kan oppstå, som igjen kan bli globalt dominerende og også ramme Norge. Strategiske føringer fra Verdens helseorganisasjon med hensyn på vaksinefordeling tilsier at grunnvaksinering med 2 doser vaksine i alle land bør prioriteres foran revaksinasjon, med mindre fallende immunitet eller mangel på beskyttelse som følge av at nye varianter gjør seg gjeldende. Både etiske perspektiver og anbefalte strategiske tiltak på globalt nivå for å stoppe pandemien tilsier at revaksinasjon i Norge også må vurderes i en slik sammenheng. Tilstrekkelig grunnvaksinering mot covid-19 i andre land, og særlig de områder vi har mest kontakt med, vil også bidra til beskyttelse i Norge. Doser som allerede er mottatt til Norge vil i mindre grad kunne sendes til andre land og bidra til økt vaksinedekning der. Hvis vi

⁷³ Department of Health, Ireland. (2021). Minister for Health Stephen Donnelly announces acceleration of COVID-19 Booster Vaccine Program. [Press release, 15.12.21](#)

fortsetter å motta doser vil dette gå utover tilgangen til andre. Det bør derfor være et mål å ikke motta flere doser enn vi trenger til enhver tid. Dette må skje samtidig som vi jobber internasjonalt for tilgang, etterspørsel og økt produksjon, samt å fortsette å donere de dosene vi selv kan avstå.

9 Interesse for oppfriskningsdose i befolkningen

Folkehelseinstituttet har via Norstat gjennomført en spørreundersøkelse i uke 48 blant et utvalg på 1000 personer om koronavaksinasjon. På spørsmål om hvor sannsynlig det er at de takker ja dersom de blir tilbudt en tredje dose koronavaksine svarer 85 % at dette er svært/nokså sannsynlig. Det er de eldste og de med høyest utdanning som er mest positive. Lavest andel sees i aldersgruppen 18-29 hvor 76% svarer at det er sannsynlig at de vil takke ja til en oppfriskningsdose. De yngste er også mest usikre på om de vil ta en oppfriskningsdose – 13 prosent svarer «vet ikke». Det er imidlertid færre i denne aldersgruppen som nå svarer at det er svært/nokså usannsynlig at de vil takke ja til vaksine sammenlignet med undersøkelse som ble foretatt i uke 46.



Figur 9. Figurene viser prosentfordeling totalt (til venstre) og i ulike aldersgrupper (til høyre) av svarene Svært/nokså sannsynlig, Svært/nokså usannsynlig og Vet ikke blant et utvalg på 1000 personer som ble spurt om de vil takke ja om de får tilbud om tredje dose.