

Innhold

Oppdragstekst	3
Folkehelseinstituttets vurdering	4
Sammendrag	4
Bakgrunn	6
Innledning	6
Målene i koronavaksinasjonsprogrammet	7
Oppdatert kunnskapsgrunnlag om vaksinenes effekt	9
Beskyttelse mot symptomatisk sykdom	9
Beskyttelse mot alvorlig sykdom (definert som sykehusinnleggelse og død)	10
Smittereduserende effekt (beskyttelse mot asymptomatisk og symptomatisk sykdom)	10
Effekt mot nye virusvarianter	13
Varighet av beskyttelse etter vaksinasjon	14
Effekt i ulike grupper	14
Personer som tidligere har gjennomgått covid-19	14
Gravide	15
Barn og unge	15
Immunsupprimerte	15
Bruk av forskjellige vaksinetyper til samme person	16
Koronavaksinasjonsprogrammet fremover	18
Oppdatert vaksinasjonskalender	18
Ulemper ved stadige utvidelser og endringer i programmet	19
Vaksinasjon av yngre aldersgrupper og andre grupper	21
Vaksinasjon av de som er 18-44 år uten underliggende sykdom	21
Sykdomsbyrden i aldersgruppen 18-44 år	21
Fordeler versus ulemper	21
Å tilby vaksiner som del av et nasjonalt vaksinasjonsprogram	23
Tilbud av koronavaksine utenfor program	24
Vaksinering av visse yrkesgrupper	24
Kritiske samfunnsfunksjoner	24

Lærere og annet pedagogisk personell	24
Vaksinering av barn og unge	25
Alvorlig, akutt covid-19 infeksjon hos barn	25
Multiorgan inflammatorisk syndrom hos barn assosiert med covid-19 (MISC).....	26
Modellering	28
Forskjeller mellom modellene:.....	28
Vaksinering	28
Strategier for nedtrapping.....	29
Resultater	30
Alder	32
Vaksinasjonsprogrammets forskjellige faser	32
Vedlegg	35

Oppdragstekst

Det vises til tidligere leveranser om vaksinasjon. Det skal legges til grunn at den voksne befolkningen skal tilbys vaksine gratis jf. Prop 1 S Tillegg 1 (2020-2021), gitt godkjenningene og anbefalingene som blir gitt for de ulike vaksinene. Vaksineringsen er nå i gang. HOD ber FHI, i samarbeid med Helsedirektoratet, om å legge ulike scenarier for pandemien utvikling til grunn jf. Prop 79 (2020-2021), og at det gjøres oppdaterte vurderinger om vaksinestrategier hvor målene om å ivareta helse, redusere forstyrrelser og beskytte økonomien legges til grunn.

Det skal legges til grunn at vaksinasjon vil ha effekt på smittespredning. Selv om det er begrenset kunnskap om dette for vaksiner som er godkjent til bruk, viser foreløpig resultater at vaksiner har slik effekt. For nye vaksiner som ikke er godkjent vil slik informasjon først komme senere. Det foreslås derfor at analysene tar utgangspunkt i ulike scenarier for smittereduserende effekt for de ulike vaksinene, for å kunne modellere strategier som bidrar til en raskere gjenåpning av samfunnet. Dersom det er aktuelle strategier for vaksiner som skiller seg fra hverandre med hensyn til i hvor stor grad smitteverntiltak kan oppheves og når, bør det synliggjøres. I kommunikasjon er det viktig å være tydelig på at ny informasjon om at vaksinens effekt på smittespredning vil kunne påvirke vaksinasjonsrekkefølgen, og hvilke grupper som vil bli prioritert.

Regjeringen har besluttet at hovedprioriteten i vaksinearbeidet er tidlig vaksinerings av hele befolkningen. Det er besluttet at koronavaksinasjonsprogrammet har som mål å ivareta helse, redusere forstyrrelser i samfunnet og beskytte økonomien. Det er gitt tilslutning til en dynamisk prioritering tilpasset smittesituasjonen og ny kunnskap om vaksinene.

Strategien skal videreutvikles med tanke på å synliggjøre hvordan den bidrar til de samlede målene. Dette blir i økende grad mulig og relevant når de med høyest risiko for alvorlig sykdom og død er vaksinert.

Oppdrag og deloppdrag

Vi ber FHI levere analyser om pandemien utvikling, med scenarier der ulik smittereduserende effekt av vaksinene er estimert i analyser som inkluderer matematisk modellering. Slike analyser bes levert som delleveranser knyttet til revisjon av regjeringens strategi og beredskapsplan med frist 18. februar.

Vi ber videre at det gjøres vurderinger gitt ulike forutsetninger for levering av vaksine og for ulike forutsetninger for utvikling i smittespredningen jf. scenarioene.

Vi viser til at Helsedirektoratet har igangsatt arbeid i forbindelse med vurdering knyttet til strategier og valg av tiltak som tar oss ut av pandemien gjennom 2021 og at oppdraget må sees i sammenheng med dette.

Fristen for det endelige oppdraget settes til 22. mars.

Folkehelseinstituttets vurdering

Sammendrag

Folkehelseinstituttet mener at målsettingene for koronavaksinasjonsprogrammet om å prioritere liv og helse foran de samfunnsmessige konsekvensene av pandemien bør ligge fast og i denne rekkefølge. Vaksinasjon er et medisinsk tiltak for å beskytte enkeltindivider, men vaksinasjon har mange indirekte og viktige samfunnseffekter. Ved å beskytte liv og helse ved å vaksinere etter medisinsk risiko vil både de medisinske og samfunnsmessige målene nås, og vekten av disse målene vil endre seg etter hvert som vi har vaksinert stadig flere i risikogruppene i befolkningen.

Hovedpunktene av oppdraget oppsummeres nedenfor:

- Alle de godkjente koronavaksinene har vist å gi god beskyttelse av enkeltindividet mot symptomatisk sykdom. Oppfølgingsstudier viser at vaksinenes beskyttelse mot mer alvorlig sykdom er enda høyere, også blant eldre.
- Det mangler foreløpig gode direkte data for å kunne tallfeste graden av vaksinenes effekt mot asymptomatisk infeksjon og smittespredning. Sammenstilling av data fra pre-kliniske studier i aper, de kliniske studiene, epidemiologisk data på vaksineeffekt og epidemiologiske og virologiske data ved reinfeksjoner av SARS-CoV-2 og andre koronavirus, antyder en betydelig effekt mot infeksjon generelt og at vaksinasjon dermed vil ha effekt mot smittsomhet og smittespredning.
- Det foreligger ikke erfaring med bruk av vaksiner mot covid-19 blant barn, og lite erfaring med bruk av disse vaksinene blant sårbare grupper som for eksempel gravide og immunsupprimerte pasienter.
- Siden det er politisk besluttet at koronavaksinasjon skal tilbys alle voksne gratis, bør dette tilbys gjennom et nasjonalt vaksinasjonsprogram også for aldersgruppen 18-44 år. Det er imidlertid svært viktig at man følger nøye med på sikkerheten til vaksinene. Ved mistanke om alvorlige hendelser etter vaksinasjon vil fordeler versus ulemper i denne aldersgruppen kunne gå i retning av at mulige ulemper er større enn fordelene. De alvorlige hendelsene som nylig har vært observert hos et fåtall unge personer vaksinert med AstraZeneca-vaksinen, og som særlig så langt har rammet de under 55 år, gjør at man må fortsette å gjøre grundige risikovurderinger.
- Personer i samfunnskritiske funksjoner vil fortsatt kunne prioriteres spesielt ved en uttalt smittespredning i hele landet, men etter at risikogrupper og helsepersonell er vaksinert, i tråd med tidligere anbefalinger fra Folkehelseinstituttet.
- Lærere og annet pedagogisk personell vil kunne prioriteres spesielt etter at alle risikogrupper (alle ned til 45 år) og helsepersonell er vaksinert, men bare ved en stor smittespredning som gjør det vanskelig å ha skoler i normal drift. Dette vil kunne beskytte både lærere og annet pedagogisk personell, men også bidra til å opprettholde åpne skoler og barnehager og slik beskytte barns hverdag.
- Barn som har forhøyet risiko for akutt, alvorlig covid-19 bør tilbys vaksine når godkjenning for bruk i aldersgruppen foreligger. Slik bruk er allerede anbefalt for aldersgruppen 16-17 år med vaksinen fra BioNTech/Pfizer siden denne er godkjent ned til 16 år. Vaksinasjon av befolkningen <18 år generelt må vurderes særskilt når godkjenning for bruk i aldersgruppen foreligger. En slik anbefaling må hvile på grundige risikovurderinger med utgangspunkt i at barn sjelden får alvorlig sykdom, men enkelte kan rammes av multiorgan inflammatorisk syndrom hos barn, samt kunnskapen om vaksinenes bivirkningsprofil ved bruk hos barn.

- Det er fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til både fremtidige leveranser av godkjente vaksiner, og godkjenning av nye vaksiner. Dette kan medføre ytterlige forsinkelser fremover for både vaksiner som allerede er godkjent, og vaksiner som fortsatt er i godkjenningsforløp.
- Basert på Folkehelseinstituttets egne vaksinescenarier ser det ut til å være mulig at alle personer over 18 år tilbys første vaksinedose innen juli. Dette er imidlertid avhengig av hvilke vaksiner som er tilgjengelige.
- Beslutningen om å utsette intervall for dose 2 for mRNA-vaksiner vil også kunne påvirke hvor raskt det kan tilbys en første dose til personer i risikogruppen. Den effekten antas likevel å være beskjedne, med mindre leveransene av mRNA-vaksiner øker betydelig i løpet av de neste to månedene.
- Koronavaksinasjonsprogrammet har valgt en dynamisk strategi som tilpasser seg smittesituasjonen og pandemiens forløp. Likevel finnes det et behov for forutsigbarhet i planlegging og gjennomføring av vaksiner som begrenser hvor raskt og hvor ofte det kan implementeres endringer.
- Modelleringene viser at hvis den smittereduserende effekten av vaksinen ikke er høy, får vi en betydelig økning i antall døde og antall sykehusinnleggelser i perioden etter at alle over 18 år er vaksinert. De alvorlige infeksjonene og dødsfallene vil opptre blant de eldre og risikopopulasjonene som ikke er vaksinert og blant eldre og risikopopulasjonene som ikke har effekt av vaksinen. Vurderingene om hvordan man skal redusere smitteverntiltak bygger på antagelser om vaksinenes effekt på å hindre smittespredning. Så lenge disse antagelsene er usikre og ikke bygger på solid kunnskap, vil styringen av tiltaksbyrde måtte baseres på endringer i smittesituasjonen målt med empiriske metoder.
- Det er grunn til å ha stor oppmerksomhet på beredskap mot covid-19 etter at alle over 18 år er vaksinert. Det bør trolig utvikles en beredskapsplan for denne fasen som i større grad tar hensyn til dynamikken i epidemien, fremtidig vaksineeffekt og epidemiens konsekvenser for barn og unge, når smitteverntiltakene oppheves. Samtidig er det mange usikkerhetsmomenter, og det er viktig å presisere at vi foreløpig har et svakt kunnskapsgrunnlag for å understøtte effektive tiltak i denne fasen.
- Fra oppdrag 346 viser simuleringene som tidligere at ved full gjenåpning selv etter at alle over 16 har fått tilbud om vaksinasjon, vil det kunne komme en bølge høsten 2021. Antagelsene om effekten av vaksinasjon på smittsomhet og på beskyttelse mot alvorlig sykdom påvirker simuleringene betydelig. Endringer i disse antagelsene gjør store utslag på det estimerte antallet innleggelser og dødsfall i simuleringene. Dette er fortsatte usikre estimer og det kommer nesten hver uke nye studier om effekter av vaksinasjon fra land der vaksinasjon av befolkningen er kommet lenger enn i Norge. Vi vil derfor gjøre nye simuleringer og vurderinger de kommende månedene slik at vi hele tiden har oppdaterte resultater som grunnlag for vurdering av strategien framover.

Bakgrunn

Innledning

Som det beskrives i oppdragsteksten må denne oppdragsbesvarelsen ses i sammenheng med oppdrag 346, som omhandler hvordan landet skal gjenåpnes og komme ut av pandemien. Gjennom besvarelsen av dette oppdraget beskriver vi hvordan vi fremover best kan nå målene ved eventuelle endringer i vaksinasjonsprogrammets strategi. Besvarelsen av oppdraget beskriver oppdatert kunnskap om vaksiner og vaksinasjon, med vekt på effekt av vaksiner mot smittespredning og effekt mot nye virusvarianter, men også vurderinger rundt bivirkninger. En økende grad av beskyttelse av befolkningen gjennom vaksinasjon er en forutsetning for å kunne gjenåpne samfunnet. Vurderinger rundt lettelse av smitteverntiltak bør derfor ses i sammenheng med status for vaksinasjon av henholdsvis risikogrupper, kritisk helsepersonell og befolkningen ellers. Når risikogruppene er vaksinert, vil risikoen for alvorlig forløp og død ved smitte til denne gruppen reduseres betraktelig. Samtidig er de i denne gruppen som ikke er vaksinert eller der vaksinen ikke har hatt virkning spesielt utsatt når man tar vekk de smittereduserende tiltakene i samfunnet. Risikoen for smitte mellom helsepersonell vil også reduseres når flertallet av helsepersonell er vaksinert. Etter hvert som større deler av befolkningen er immunisert enten gjennom vaksinasjon eller naturlig gjennomgått infeksjon, vil man kunne se at det gradvis oppstår en form for flokkbeskyttelse og reduksjon i smittespredningen i samfunn. Helheten i gjenåpnings-scenariene omtales nærmere i oppdrag 346.

Folkehelseinstituttet legger til grunn at vaksiner er legemidler, og at legemidler først og fremst skal hjelpe den som mottar legemiddelet. Det har derfor vært naturlig å vektlegge den direkte beskyttende effekten av vaksinen foran de mulige indirekte effektene vaksinasjonen har for samfunnet for øvrig. Det er imidlertid ikke nødvendigvis et motsetningsforhold mellom primæreffektene av vaksinasjon og de indirekte samfunnseffektene, fordi en strategi som beskytter enkeltindivider også kan være en effektiv strategi for å åpne samfunnet raskest mulig.

Vi vil også påpeke innledningsvis at kunnskapen rundt vaksinene og bruken av disse fremdeles er begrenset og ny kunnskap blir stadig tilgjengelig. Strategien, slik den presenteres i dette oppdraget, må derfor stadig revurderes. Dette påvirker den presenterte tidsplan for vaksinasjonen og vurderingene som gjøres vedrørende gjenåpningen av samfunnet.

Oppdrag 8 er besvart gjennom en rekke delleveranser som er besvart tidligere. I denne leveransen har vi gitt en vurdering av de deler av oppdraget, som ikke er besvart gjennom de tidligere delleveransene:

- Delleveranse 1 med et tillegg, levert hhv 26. februar og 5. mars, som omhandlet geografisk prioritering til områder med større sykdomsbyrde. Oppdraget konkluderte med å anbefale en begrenset geografisk prioritering og dette innføres fra og med 15. mars. Delleveransen inneholdt også en beskrivelse av fordeler og ulemper med en mer omfattende skjevfordeling, og for informasjon rundt dette vises det til denne besvarelsen. Geografisk prioritering omtales ikke videre i denne hovedleveransen.
- Delleveranse 2 om å anbefale AstraZeneca-vaksinen også til eldre over 65 år ble levert 4. mars (oppdrag 14), og denne endringen er nå implementert i koronavaksinasjonsprogrammet. AstraZeneca-vaksineringen er etter dette satt på pause, så denne endringen har nå ingen innvirkning.
- Delleveranse 3 ble levert 17. mars, og omtaler utvidet intervall for mRNA-vaksiner. Utvidelse av intervall mellom dose 1 og 2 for mRNA-vaksiner til 6 uker ble innført fra 15. mars. Det er også her vurderinger om en utvidelse utover 6 uker mellom 1. og 2. dose.
- Delleveranse 4 om kun en dose til alle som har gjennomgått covid-19 infeksjon ble levert 17. mars. Dette er allerede implementert og informert bredt om.

I disse delleveransene fremgår altså endringer som allerede er implementert i koronavaksinasjonsprogrammet, og som har gitt justeringer av vaksinasjonsstrategien med det formål å raskest og best mulig beskytte den norske befolkningen. Delleveransene er vedlagt denne oppdragsbesvarelsen.

Målene i koronavaksinasjonsprogrammet

Regjeringens langsiktige strategi for covid-19 tar sikte på å «ivareta helse, redusere forstyrrelser i samfunnet og beskytte økonomien»¹, samt å unngå en overbelastning av helsevesenet. Folkehelseinstituttet har derfor, og etter råd fra en ekstern ekspertgruppe for etikk, anbefalt fem rangerte mål for koronavaksinasjonsprogrammet:

1. Redusere risiko for død
2. Redusere risiko for alvorlig sykdom
3. Opprettholde essensielle tjenester og kritisk infrastruktur
4. Beskytte sysselsettingen og økonomien
5. Gjenåpne samfunnet

Koronavaksinasjonsprogrammet har vektlagt de første to målene foran de resterende 3. Men det er viktig å påpeke at etter hvert som risikogruppene blir vaksinert, vil effekten av å gjøre prioriteringer, som ikke bare retter seg mot enkeltindivider, bli større. Dette vil kunne tas ut først og fremst i form av at det da vil kunne være mulig å gradvis gjenåpne samfunnet, og i mindre grad avhenge av hvordan vi rigger det videre vaksinasjonsforløpet.

Selv om risikoen vil være redusert når det er høy vaksinasjonsdekning i befolkningen, vil ikke risikoen være lik null. Selv 100% vaksinedekning i alle aldersgrupper som kan få vaksinen gir ikke null risiko ettersom ingen vaksiner gir 100% beskyttelse hos alle. Det er viktig her å huske at vi alltid og hele tiden lever i en verden hvor risiko for infeksjonssykdom er høyst tilstedeværende. For de aller fleste vil flertallet av infeksjonssykdommer utgjøre en liten risiko, men det er noen som kan få et alvorlig forløp av infeksjonssykdommer som tåles godt av de fleste. Dette gjelder særlig eldre og andre risikogrupper, men det forekommer også alvorlige forløp hos ellers friske og unge mennesker.

Målsettingen om å opprettholde essensielle tjenester og kritisk infrastruktur ivaretas i dagens vaksineprioritering gjennom vaksinasjon av helsepersonell parallelt med risikogruppene. Allerede er det en høy andel vaksinerte blant helsepersonellet som er definert som høyest prioritert grupper og som er kritiske for drift både i helseforetak og kommunene. I hvilken grad denne vaksinasjonen vil fortsette avhenger både av pandemiens utvikling og tilgjengelighet vaksiner fremover.

Den epidemiologiske situasjonen i Norge har gjort at essensielle tjenester og kritisk infrastruktur har ikke på noe tidspunkt vært truet under pandemien i Norge så langt. Hvordan pandemien vil utvikle seg vil avgjøre om vi må vurdere å vaksinere ansatte i samfunnskritiske funksjoner særskilt. Vi har i tidligere beskrivelser av vaksinasjonsstrategien og i omtaler av prioriteringen av vaksiner sagt at samfunnskritiske funksjoner først skal målrettes spesifikt for vaksinasjon ved en svært stor smittespredning i hele landet og etter at risikogrupper og helsepersonell er vaksinert. Det er Folkehelseinstituttets vurdering at dette står seg som prinsipp, og at det er mer sannsynlig at vaksinering av personell som har kritiske samfunnsfunksjoner bør nås gjennom den pågående prioriteringsordningen med vaksinering av aldersgrupper nedover. Dette vil redusere byrden av

¹ Regjeringen 2020 <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/langsiktig-strategi-for-handteringen-av-covid-19-pandemien/id2791715/>

pandemien i seg selv, samt at ansatte i samfunnskritiske funksjoner vil motta vaksiner etter hvert som en del av aldersprioriteringen.

Folkehelseinstituttet mener at de øvrige målsettingene om å beskytte sysselsettingen og økonomien og gjenåpne samfunnet, følger som en konsekvens av at de øvrige målene nås. Dermed ser vi ikke behov for en endring i målenes rangering. Vaksinerings av yngre aldersgrupper, altså de mellom 18 og 44 år uten underliggende sykdommer, kan være en forutsetning for å nå disse målene fullt ut. Men dette vil avhenge av hvor lav risiko for alvorlige forløp vi mener er nødvendig. Vaksinerings av disse aldersgruppene er diskutert senere i dette dokumentet.

Oppdatert kunnskapsgrunnlag om vaksinenes effekt

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har til nå godkjent fire koronavaksiner, hvor to av vaksinene er mRNA-vaksiner og de to andre vaksinene er virusvektor-vaksiner. De fleste koronavaksinene som er under utvikling, baserer seg på å aktivere en immunrespons kun mot spike (S)-proteinet på SARS-CoV-2. For de fire vaksinene som er godkjent i Norge, og for alle som EU har signert innkjøpsavtaler med, er genkoden for S-proteinet basert på det opprinnelige viruset fra Wuhan (villtypen).

De to mRNA-vaksinene fra BioNTech/Pfizer (Comirnaty) og Moderna (COVID-19 Vaccine Moderna) inneholder genkoden for S-proteinet pakket inn i fettbobler. Vaksinene er godkjente for alle fra 16 år (Comirnaty) og 18 år (COVID-19 Vaccine Moderna). Anbefalt intervall mellom dosene er hhv 3 og 4 uker, men på bakgrunn av studier som viser god effekt utover dette intervallet anbefaler Folkehelseinstituttet nå et intervall på 6 uker for mRNA-vaksiner. Unntak fra dette gjelder personer med alvorlig immunsuppresjon som følge av visse typer immunmodulerende behandling som hematologisk kreft, immunsviktsykdom, benmargstransplanterte, organtransplanterte og lignende tilstander. For disse gruppene bør det tilrettelegges for intervall på 3-4 uker mellom dosene. For mer informasjon om kunnskapsgrunnlaget for denne anbefalingen, vennligst se *Delleveranse oppdrag 8 Vurderinger rundt forlenget intervall mellom dosene for mRNA-vaksinene fra BioNTech/Pfizer og Moderna* levert 17.03.2021.

Vektor vaksinene fra AstraZeneca (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) og Janssen (COVID-19 Vaccine Janssen) benytter forkjølelsesvirus (adenovirus) hvor genkoden for S-proteinet er satt inn i virusets genkode. AstraZeneca bruker en sjimpanseversjon av forkjølelsesviruset, mens Janssen bruker et humant forkjølelsesvirus. Virusene er modifisert slik at de ikke kan formere seg og det kan dermed ikke gi sykdom. Begge vaksiner er godkjent fra 18 års alder. AstraZeneca-vaksinen gis i to doser med anbefalt intervall mellom dosene på 9-12 uker, og gjerne i øvre del av dette intervallet. Vaksinen fra Janssen gis som en enkelt dose.

Beskyttelse mot symptomatisk sykdom

De to mRNA-vaksinene fra BioNTech/Pfizer² og Moderna³ har i store fase III-studier vist at de gir rundt 95 % beskyttelse mot symptomatisk sykdom. Studiene viser god effekt på rundt 90 % for eldre og for grupper av deltagere med underliggende sykdommer. Oppfølgingsstudier fra Israel⁴ og Storbritannia⁵ viser til tilsvarende høy beskyttelse mot symptomatisk sykdom for mRNA-vaksinene etter første dose. En studie fra USA⁶ hvor pasienter i alderen 18-75 år ble undersøkt på sykehus for mistenkt covid-19, antyder beskyttelse mot infeksjon på 74 % etter første dose og 89 % etter 2. dose.

Vaksinen fra AstraZeneca har i fase III-studiene vist å gi beskyttelse på i overkant av 60 % mot symptomatisk covid-19 14 dager etter vaksinasjon⁷. Beskyttelsen ser ut til å være noe høyere ved bruk av intervall rundt 12 uker mellom dosene. Effekten etter første dose ligger på tilsvarende nivå som

² Baden et al NEJM 2020 10.1056/NEJMoa2035389

³ Polack et al NEJM 2020 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>

⁴ Dagan et al NEJM 2021 10.1056/NEJMoa2101765

⁵ Bernal et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.01.21252652

⁶ Pawlowski et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.02.15.21251623

⁷ Voysey et al Lancet preprint 2021 <https://ssrn.com/abstract=3777268>

etter andre dose, og ser ut til å vare i minst tre måneder. Oppfølgingsstudier fra Storbritannia⁸ rapporterer om 60-70 % beskyttelse etter 1 dose.

Vaksinen fra Janssen⁹ gis som én dose og er i fase III-studiene vist å gi 66 % beskyttelse mot symptomatisk sykdom 14 dager etter vaksinasjon.

Beskyttelse mot alvorlig sykdom (definert som sykehusinnleggelse og død)

For alle de fire vaksinene er det i fase III-studiene svært begrensede data for beskyttelse mot sykehusinnleggelse da det var få slike hendelser i studiene, men omtrent alle sykehusinnleggelsene forekom i placebogruppene^{10,11,12,13}.

Oppfølgingsstudier etter oppstart av vaksinasjonsprogrammene i Israel¹⁴ og Storbritannia¹⁵ viser til beskyttelse på om lag 70-80 % mot covid-19-assosiert sykehusinnleggelse blant eldre noen uker etter første dose av vaksinen fra BioNTech/Pfizer. Beskyttelse mot sykehusinnleggelse noen uker etter andre dose for vaksinen fra BioNTech/Pfizer var på over 80 %^{16,17,18,19}, som tilsvarer det som er beskrevet i fase III studiene. Preliminære resultater tilsier også rundt 85 % beskyttelse mot død som følge av covid-19 etter første dose av BioNTech/Pfizer-vaksinen, men det er foreløpig basert på få tilfeller.

For AstraZeneca-vaksinen viser oppfølgingsstudier i Storbritannia om lag 80 % beskyttelse mot sykehusinnleggelse noen uker etter første dose^{20,21,22}, mens det ikke foreligger resultater for beskyttelse mot mer alvorlig utfall.

Smittereduserende effekt (beskyttelse mot asymptomatisk og symptomatisk sykdom)

Det mangler foreløpig gode direkte data for å kunne tallfeste graden av vaksinenes effekt mot asymptomatisk infeksjon og smittespredning. Sammenstilling av data fra pre-kliniske studier i aper, de kliniske studiene, epidemiologisk data på vaksineeffekt og epidemiologiske og virologiske data ved reinfeksjoner av SARS-CoV-2 og andre koronavirus, antyder en betydelig effekt mot infeksjon generelt og at vaksinasjon dermed vil ha effekt mot smittsomhet og smittespredning. Infeksjon blant vaksinerte vil sannsynligvis gi mildere og mer kortvarige symptomer, og dermed redusere smittsomhet fra disse.

⁸ Bernal et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.01.21252652

⁹ FDA <https://www.fda.gov/media/146217/download>

¹⁰ Baden et al NEJM 2020 10.1056/NEJMoa2035389

¹¹ Polack et al NEJM 2020

¹² Voysey et al Lancet preprint 2021 <https://ssrn.com/abstract=3777268>

¹³ Janssen FDA <https://www.fda.gov/media/146217/download>

¹⁴ Dagan et al NEJM 2021 10.1056/NEJMoa2101765

¹⁵ Bernal et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.01.21252652

¹⁶ Bernal et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.01.21252652

¹⁷ Dagan et al NEJM 2021 10.1056/NEJMoa2101765

¹⁸ Vasileiou et al Lancet preprint 2021 10.2139/ssrn.3789264

¹⁹ Hyam et al Lancet preprint 2021

²⁰ Bernal et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.01.21252652

²¹ Hyam et al Lancet preprint 2021 <https://ssrn.com/abstract=3796835>

²² Vasileiou et al Lancet preprint 2021 10.2139/ssrn.3789264

Fra pre-kliniske studier i aper, har man studert vaksineeffekt av beskyttelse mot infeksjon og studier fra Moderna²³, BioNTech/Pfizer²⁴ og Janssen²⁵ viser at vaksinene beskytter mot at viruset infiserer lungevev og neseslimhinnen. AstraZeneca-vaksinen²⁶ gir tilsvarende beskyttelse kun i lungevev.

Ingen av de store fase III-studiene var designet for å undersøke vaksinenes effekt mot asymptomatisk infeksjon og smittespredning, men for tre av vaksinene er det publisert små analyser om effekt mot asymptomatisk infeksjon. I studien fra Moderna undersøkte man forekomst av SARS-CoV-2 viruset i nesen ved RT-PCR ved tidspunkt for 2. dose. Av 52 positive tilfeller var 14 i gruppen som fikk vaksine²⁷. I en av de fire studiene med AstraZeneca-vaksinen tok deltagerne selv neseprøve som så ble analysert for SARS-CoV-2 viruset. Av 130 positive prøver var 57 i den vaksinerte gruppen²⁸. Det ble også rapportert om lavere virusmengde og lavere andel PCR-positive prøver blant de vaksinerte deltakerne²⁹. I Janssens fase III-studie ble det undersøkt for forekomst av antistoffer mot N-proteinet fra SARS-CoV-2 viruset i blodprøver dag 1, 29 og 71, som proxy for asymptomatisk infeksjon. Det var totalt 47 deltagere som var positive for N-proteinet fra dag 29 til 71, hvorav 10 i den vaksinerte gruppen³⁰. Resultatene er usikre for alle vaksinene da de er basert på få tilfeller.

Det er kommet flere retrospektive registerkoblingsstudier som ser på forekomsten av infeksjon ved at de har inkludert alle personer med positiv PCR-test fra neseprøve. Disse studiene vil fange symptomatiske og i mindre grad asymptomatiske individer, da det vil testes flere med symptomatisk enn asymptomatisk infeksjon. Resultatene gir derfor ikke et fullstendig bilde. To studier med BioNTech/Pfizer-vaksinen fra Israel viste til en effekt på 75%³¹, mens den andre israelske studie viser til en effekt på 46%³². Etter andre dose er det i en av disse studiene antydning av effekt mot infeksjon på 89 %³³. Fra USA er det rapportert om beskyttelse mot infeksjon på 47 % etter første dose og 89 % etter 2. dose³⁴. En dansk³⁵ studie skiller seg noe ut fra de andre ved at de rapporterer manglende effekt blant sykehjemspasienter og svært lav effekt (17 %) blant helsepersonell etter 1. dose av BioNTech/Pfizer-vaksine. De fleste av disse studiene er ikke fagfellevurdert enda.

²³ Corbett et al NEJM 2020 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2024671?articleTools=true>;

²⁴ Vogel et al BioRxiv 2020

<https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/09/08/2020.09.08.280818.full.pdf>

²⁵ Mercado et al Nature 2020 <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2607-z.pdf>

²⁶ Van dorenmalen et al Nature 2020 https://www.nature.com/articles/s41586-020-2608-y_reference.pdf

²⁷ Baden et al NEJM 2020 10.1056/NEJMoa2035389

²⁸ Voysey et al Lancet preprint 2021 <https://ssrn.com/abstract=3777268>

²⁹ Emery et al Lancet 2021 https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3779160

³⁰ Janssen FDA <https://www.fda.gov/media/146217/download>

³¹ Amit et al. Emerging Infectious Disease journal 10.3201/eid2704.210016

³² Dagan et al NEJM 2021 10.1056/NEJMoa2101765

³³ Dagan et al NEJM 2021 10.1056/NEJMoa2101765

³⁴ Pawlowski et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.02.15.21251623

³⁵ Moustsen-Helms et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.08.21252200

Den beste måten å studere vaksinenes effekt mot infeksjon på er i prospektive kohorter der det tas jevnlig neseprøver for å se om deltagerne er smittet med SARS-CoV-2. Noen kohortstudier følger helsepersonell i Storbritannia, og kan etter hvert gi eksakte data på asymptomatisk infeksjon, men foreløpig data fra disse studiene baserer seg på en blanding av symptomatiske og asymptomatiske hvor SARS-CoV-2 viruset er påvist i neseprøve.

En stor prospektiv kohortstudie fra England (SIREN)³⁶ har fulgt helsepersonell fra mer enn 100 sykehus siden våren 2020 og hver uke tatt SARS-CoV-2 PCR tester for å se om de blir smittet. Derfor har de også data fra en stor kohort hvor både symptomatiske og asymptomatiske infeksjoner blir fulgt over tid. I januar var 23 324 deltagere fra 104 sykehus med i denne studien. Minst en dose vaksine ble administrert til 20 641 (89 %) deltakere innen 5. februar 2021; 94% (19 384) mottok BioNTech/Pfizer-vaksinen og 6 % (1 252) mottok ChAdOx1-vaksinen. Tidligere SARS-CoV-2-infeksjonshistorie er kjent i to måneder etter utrulling av vaksinen. Deteksjon av asymptomatisk infeksjon vil i studien være en slags erstatning for å måle reduksjon i smitte. To måneder etter utrulling hadde 89 % av kohorten fått minst en dose Covid-19-vaksine; 8 % hadde fått to doser. I analysen ble dataene justert for risikofaktorer som tidligere infeksjon, kjønn, alder, etnisitet og bosted. Etter å ha kontrollert for de andre risikofaktorene i kohorten var vaksineeffektiviteten mot infeksjon 21 dager etter den første dosen med vaksinen fra BioNTech/Pfizer i den totale studiepopulasjonen 70 % (95 % KI 53-87 %) og økte til 85 % (95 % KI 74-96 %) syv dager etter den andre dosen. Studien demonstrerte en redusert risiko for infeksjon hos vaksinerte individer 10 dager etter den første dosen, og nådde et platå rundt 21 dager. Asymptomatiske infeksjoner ble også redusert i denne studien, men ble ikke tallfestet.

Vaksinene fra BioNTech/Pfizer og AstraZeneca er i en longitudinell kohort-studie fra England³⁷ vist å redusere forekomsten av PCR-positiv symptomatisk SARS-CoV-2-infeksjon blant helsepersonell (13 109 deltagere, gjennomsnittlig alder 39 år). Forekomsten av symptomatisk sykdom ble redusert med 67 % etter 1 dose (fra 14 dager etter), og 90 % etter 2 doser. Antall PCR-positive prøver (inkludert asymptomatiske tilfeller) var 64 % etter 1 dose. Ingen vaksinerte helsepersonell hadde behov for sykehusinnleggelse. To doser ga omtrent tilsvarende beskyttelse som naturlig immunitet etter sykdom.

En annen kohortstudie (også som preprint) følger helsepersonell (2 257 deltagere) i Storbritannia og tar jevnlig prøver at helsepersonell for å se på både symptomatiske og asymptomatiske infeksjoner i denne gruppen. Så langt tyder data fra denne studien på at BioNTech/Pfizer-vaksinen gir 80 % (95% KI 21-95%) færre infeksjoner blant vaksinerte helsepersonell³⁸.

En amerikansk retrospektive studie³⁹ (preprint) studerte over 39 000 deltagere som ble testet for SARS-CoV-2 med PCR-test forutfor planlagte inngrep. Symptomatiske deltagere ble ekskludert. Blant de 3006 deltagerne som hadde fått minst en dose BioNTech/Pfizer-vaksine, hadde 42 personer positiv PCR-test. Beskyttelse mot infeksjon ble beregnet til 72% (KI 51-84%) minst 10 dager etter første dose. Beskyttelse etter andre dose ble beregnet til 73% (KI 40-88%), og 80 % ved justering for alder, kjønn, etnisitet samt sykehus.

I Cambridge⁴⁰ i Storbritannia ble 8819 helsearbeidere testet ukentlig for SARS-CoV-2 infeksjon med PCR-test. Vaksinen fra BioNTech/Pfizer ble brukt. For uvaksinerte helsearbeidere var 26 av 3 252 (0,80 %) av prøvene positive (cycle threshold (Ct) <36), sammenlignet med 13 av 3 535 (0,37 %) av prøvene

³⁶ Hall et al Lancet preprint 2021 10.2139/ssrn.3790399

³⁷ Lumley et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.09.21253218

³⁸ Azamgarhi et al Research Square 2021 10.21203/rs.3.rs-257937/v1

³⁹ Tande et al Clinical Infectious Diseases 2021 10.1093/cid/ciab229

⁴⁰ Weekes et al Authorea 2021 10.22541/au.161420511.12987747/v1

inntil 12 dager etter vaksinasjon og 4 av 1 989 (0,20 %) utover 12 dager etter vaksinasjon med 1 dose. Studien antyder en kraftig reduksjon i risikoen for asymptomatisk SARS-CoV-2-infeksjon blant vaksinerte. I tillegg var det antydning til at vaksinerte individer hadde lavere mengde virus ved infeksjon sammenliknet med uvaksinerte.

Fire ikke fagfellevurderte studier viser at det er en redusert virusmengde hos de som blir smittet etter en dose med vaksinen fra BioNTech/Pfizer sammenliknet med deltagere som ikke har fått vaksine^{41,42,43,44}. En studie viser det samme for AstraZeneca-vaksinen⁴⁵.

Resultater fra de kliniske studiene til Moderna og Janssen viser til reduksjon av asymptomatisk infeksjon. Fra oppfølgingsstudier av vaksinasjonsprogram fra Israel, Storbritannia og USA tyder alle på at vaksinasjon med BioNTech/Pfizer vil redusere forekomsten av asymptomatiske og symptomatiske infeksjoner betraktelig. I tillegg vil vaksinerte som smittes ha lavere mengde virus. Disse funnene tilsier at vaksinene vil redusere smittespredningen. Det er for få studier til å konkludere rundt graden av smittereduserende effekt for vaksinene fra Moderna og Janssen. For vaksinen fra BioNTech/Pfizer ser det ut til at beskyttelsen mot å bli infisert ligger på rundt 67-80 % etter første dose, og for AstraZeneca-vaksinen på 67 %, men det er stor usikkerhet rundt estimatene. En av studiene antyder at beskyttelse mot asymptomatisk infeksjon er litt lavere (64 %). Tilsvarende gode resultater for andre doser er foreløpig mangelfulle.

Effekt mot nye virusvarianter

Dersom S-proteinet blant sirkulerende virusvarianter skiller seg betraktelig fra det opprinnelige viruset og har mange endringer i områder som er viktige for viruset, kan det hende at vaksinene ikke vil gi samme grad av beskyttelse. Foreløpig vurderes risikoen for redusert vaksineeffekt mot den engelske virusvarianten som lav, mens risiko for redusert effekt mot den sør-afrikanske og brasilianske varianten regnes som noe høyere. De beskyttende antistoffene etter vaksinasjon er mer sårbare for endringer i spike-proteinet, og forsvarscellene er viktige for beskyttelse mot mer alvorlig sykdom og død⁴⁶. Selv om vaksinene vil kunne ha lavere effekt mot mild sykdom forårsaket av de nye variantene, så vil effekten mot alvorlig sykdom kunne være god, slik at risikogruppene allikevel vil beskyttes mot alvorlig sykdom og død.

AstraZeneca kan vise til data fra studien i Storbritannia som viser god beskyttelse mot den engelske varianten (70 %), mens det fra studien i Sør-Afrika er antydning svært lav effekt mot den sørafrikanske varianten (10-20 %)⁴⁷, men dette estimatet er veldig usikkert fordi det er basert på svært få tilfeller i en yngre befolkning. Janssen viser til noe lavere effekt mot den sørafrikanske varianten i studien i Sør-Afrika (52 %), sammenliknet med effekten mot den opprinnelige varianten (72 %) i studien i USA⁴⁸. I Brasil og andre latinamerikanske land, der en høy andel av de positive prøvene var av den brasilianske varianten, var effektene av Janssen-vaksinen hhv 66 % og 63 %. Nye varianter kom særlig inn i pandemien fra senhøsten 2020. Derfor er hovedresultatene fra fase III-studiene til BioNTech/Pfizer og

⁴¹ Weekes et al Authorea 2021 10.22541/au.161420511.12987747/v1

⁴² Lumley et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.09.21253218

⁴³ Levine-Tiefenbrun et al. MedRxiv 2021 10.1101/2021.02.06.21251283

⁴⁴ Petter et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.02.08.21251329

⁴⁵ Lumley et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.09.21253218

⁴⁶ Tarke et al BioRxiv 2021 <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.27.433180v1>

⁴⁷ Madhi et al NEJM 2021 10.1056/NEJMoa2102214

⁴⁸ Janssen FDA <https://www.fda.gov/media/146217/download>

Moderna basert på beskyttelse mot den opprinnelige varianten av SARS-CoV-2. BioNTech/Pfizer-vaksinen har allikevel vist god beskyttelse mot sykdom i oppfølgingsstudiene i Storbritannia⁴⁹.

BioNTech/Pfizer-vaksinens evne til å beskytte mot den sørafrikanske varianten er kun undersøkt i laboratoriestudier der man har sett på vaksineinduserte antistoffers evne til å nøytralisere viruset. Slike data kan gi en pekepinn på om vaksinens beskyttelse er redusert, men uten kompletterende data om forsvarscellene eller effektdata fra oppfølgingsstudier er resultatene veldig usikre og tyder på at vaksinene kanskje gir noe lavere beskyttelse mot den sørafrikanske varianten, men etter hvert må konklusjoner om beskyttelse som er ekstrapolert fra nøytralisering eller T-celledata, vises i studier som gjort i regioner der den aktuelle SARS-CoV-2-varianter sirkulerer.

En studie som benyttet blodprøver fra deltagere vaksinert med BioNTech/Pfizer-vaksinen⁵⁰ har vist at evnen til å nøytralisere den engelske varianten tilsvarer det sett for villtypevarianten, mens nøytralisasjonsevnen var lavere mot den sørafrikanske varianten. For Moderna-vaksinen⁵¹ ble det funnet tilsvarende data ved at nøytralisering av den engelske varianten var lavere enn for villtypevariant.

Varighet av beskyttelse etter vaksinasjon

Foreløpig foreligger det kun data for beskyttelse på inntil 3 måneder etter andre vaksinedose for vaksinen fra Moderna⁵². Varigheten av beskyttelsen antas allikevel å være minst 6 måneder hos immunfriske basert på erfaringer fra andre vaksiner og immunitet blant de som har gjennomgått covid-19. Blant personer med nedsatt immunrespons (eldre, de med underliggende sykdommer eller de som behandles med immunsupprimerende medisiner) kan det være behov for oppfriskingsdoser hyppigere enn for immunfriske. Varighet av beskyttelse vil også kunne være avhengig av hvor mye koronaviruset endrer seg og i hvilken grad det oppstår virusvarianter som unnslipper immunresponsen etter vaksinasjon. Det brer seg stadig nye varianter i verden, og det er en naturlig utvikling av viruset at det endrer seg hele tiden. Dersom vaksineeffekten mot nye varianter viser seg å være betydelig lavere enn mot villtypen, og slike varianter skulle dominere i Norge, vil det lenger frem i tid kunne bli aktuelt med oppfriskingsdoser av den samme vaksinen eller en ny variant av vaksinene. En slik situasjon vil være tilsvarende den vi har for influensa, der visse grupper anbefales en ny vaksinedose årlig. Hvor hyppig det vil være behov for slik revaksinasjon er ikke klarlagt, men både vaksineprodusenter og regulatoriske myndigheter forbereder for slike scenarier.

Effekt i ulike grupper

Fra fase III-studiene foreligger det ikke kunnskap om vaksinenes effekt blant gravide, barn og de med underliggende sykdommer som medfører svekket immunrespons på vaksinasjon. Det forventes at beskyttelse etter vaksinasjon vil være noe lavere blant immunsvekkede individer. Det pågår studier som etter hvert vil bidra til mer kunnskap om vaksinenes sikkerhet og effekt blant disse gruppene.

Personer som tidligere har gjennomgått covid-19

Gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon gir en bred immunrespons som i de fleste tilfellene ser ut til å være minst like god som den man oppnår ved vaksinasjon. Risikoen for reinfeksjon er lav de første 6-12

⁴⁹ Bernal et al MedRxiv 2021 10.1101/2021.03.01.21252652

⁵⁰ Liu et al NEJM 2021 10.1056/NEJMc2102017

⁵¹ Wu et al NEJM 2021 10.1056/NEJMc2102179

⁵² Widge et al NEJM <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2032195>

månedene etter gjennomgått covid-19. Flere studier viser at immunresponsen etter én vaksinedose for personer med gjennomgått infeksjon er bedre enn det som ses etter andre dose hos personer uten tidligere infeksjon.

Folkehelseinstituttet anbefaler at for personer med tidligere påvist SARS-CoV-2 infeksjon (godkjent PCR-test, antigen test eller antistofftest), er en dose koronavaksine tilstrekkelig for å oppnå optimal beskyttelse. Det anbefales også at personer med tidligere påvist SARS-CoV-2 infeksjon bør vente minst 3 måneder fra infeksjon til vaksinasjon.

For mer informasjon om kunnskapsgrunnlaget for denne anbefalingen, vennligst se *Delleveranse oppdrag 8 En vaksinedose til personer som har gjennomgått Covid-19* levert 17.03.2021.

Gravide

Det er hittil lite erfaring med vaksinasjon av gravide og ammende. Det er derfor foreløpig ingen generell anbefaling om vaksinerings av gravide. Tilgjengelige data tyder ikke på at vaksinasjon er skadelig for den gravide eller fosteret. Vaksinerings av gravide som har risiko for alvorlig sykdom på grunn av annen, underliggende sykdom bør vurderes individuelt av lege når den gravide tilbys vaksinen på grunn av annen sykdom. Eventuell vaksinasjon av gravide bør som hovedregel ikke gjøres i svangerskapets første trimester. Etter hvert som vi får mer kunnskap om vaksinasjon av gravide, vil det kunne åpnes for å anbefale vaksinasjon av også gravide med andre underliggende sykdommer som vil tilbys vaksine i gruppe 7. Det er ikke kontraindisert å vaksinere kvinner som planlegger å bli gravid, men de bør informeres om at graviditet anbefales utsatt til de er fullvaksinert av et generelt forsiktighetsprinsipp, og det har gått minst to uker etter andre dose. Det er ikke kjent risiko for overgang i morsmelk for ikke-levende vaksiner som mRNA-vaksiner og virusvektorvaksiner, selv om vaksinene ikke er testet på ammende kvinner. For de fleste vaksiner foreligger det lite dokumentasjon om overgang til morsmelk. Det er imidlertid svært lite sannsynlig at små mengder vaksine i morsmelken skulle kunne skade barnet på noen måte. Ammende kvinner som er prioritert for vaksine på grunn av annen sykdom eller yrkessituasjon, kan vaksineres.

Barn og unge

Pfizer og Moderna har pågående studier blant barn fra 12 års alder og håper å ha resultater innen sommeren 2021⁵³. Moderna har også annonsert studier blant barn i alderen 6 md til 12 år⁵⁴. Tre andre selskaper⁵⁵ - Janssen, Novavax og AstraZeneca - planlegger også studier blant barn, men det er foreløpig kun startet rekruttering for AstraZeneca-vaksinen⁵⁶ og resultater vil sannsynligvis foreligge tidligst høsten 2021.

Således vil det sannsynligvis ikke foreligge resultater for bruk av koronavaksine blant barn før på sensommeren i 2021.

Immunosupprimerte

Det foreligger begrenset med data på beskyttelsen immunosupprimerte oppnår etter vaksinasjon. Det er sannsynlig at beskyttelsen er vesentlig lavere hos individer med *alvorlig immunsuppresjon* som hematologisk kreft, immunsviktsykdom og beinmargstransplanterte og organtransplanterte og

⁵³ www.clinicaltrials.gov

⁵⁴ Moderna protokoll til barn <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796896>

⁵⁵ <https://www.nytimes.com/2021/02/12/health/covid-vaccines-children.html>

⁵⁶ <https://covid19vaccinetrial.co.uk/childrens-trial-list>

lignende tilstander. En nylig publisert studie⁵⁷ viste at kun 17% av organtransplanterte fikk påvisbare antistoffer etter vaksinasjon med 1 dose av enten vaksinen fra BioNTech/Pfizer eller Moderna. Særlig vil dette ha betydning for hva vi kan si om effekten etter bare en dose. En forlengelse av intervallet mellom dosene må derfor vurderes spesielt for disse risikogruppene.

I en så langt upublisert studie på 205 pasienter hvor 151 var kreftpasienter fant man at bare 13% av de med blodkreft hadde målbar antistoffrespons tre uker etter en dose med BioNTech/Pfizer-vaksinen, mens tilsvarende tall for de med solide svulster var 39%, og 97% for de uten kreft. 95% hadde en stigning i antistoff-responsen etter dose 2 med 3 ukers intervall. Et lenger intervall mellom dose 1 og 2 ga ingen bedre respons.

Vi er kjent med at det er startet flere studier på vaksineresponsen hos immunsupprimerte inkludert kreftpasienter. Basert på det vi har av kunnskap nå anbefaler vi at pasienter med alvorlig immunsuppresjon ikke utsetter intervallet mellom første og andre dose, slik vi anbefaler for andre personer.

Bruk av forskjellige vaksintyper til samme person

Vi har nå flere godkjente vaksiner mot covid-19 hvor alle unntatt en gis som to doser. Siden alle vaksinene er basert på det samme antigenet vil det teoretisk være mulig å kombinere bruken av ulike vaksiner. Slik bruk vil gi mer fleksibilitet i vaksinasjonsprogrammet, for eksempel ved at man kan tilby en annen vaksintype enn det man fikk som første dose når det er tid for andre dose hvis det skulle oppstå mangel på noen av vaksinene.

Foreløpig foreligger det ikke kunnskap om sikkerhet og effekt ved blanding av ulike vaksintyper, men det pågår studier på dette, blant annet i Storbritannia⁵⁸. Foreløpige resultater fra disse studiene vil sannsynligvis foreligge mot sommeren 2021.

Fra de kliniske studiene vil vi ha god kunnskap om vanlige, mindre vanlige og til en viss grad sjeldne korttidsbivirkninger. Kunnskapen om sjeldne og svært sjeldne bivirkninger, samt bivirkninger som oppstår etter lengre tid vil være begrenset, og vil fanges opp via bivirkningsovervåkingen som pågår etter oppstart av vaksinasjonsprogrammet. Bivirkningsovervåking er også viktig for å identifisere om det er pasientgrupper som har høyere risiko for bivirkninger etter covid-19-vaksine når vaksinen tas i bruk i større deler av befolkningen. Veldig sjeldne tilstander vil ikke kunne oppdages før et stort antall individer er vaksinert.

Avanserte legemiddelepidemiologiske analyser og samarbeidet Legemiddelverket har med legemiddelverkene i andre europeiske land via det europeiske legemiddelkontoret EMA er viktig for å fange opp sjeldne bivirkninger som kan oppstå etter vaksinasjon. Et annet alternativ er å koble opplysninger fra helsetjenesten, sentrale helseregistre og medisinske kvalitetsregistre, samt andre administrative registre med opplysninger om den norske befolkningen i Beredt C19. Disse dataene er oppdaterte til enhver tid og gir mulighet for helt andre analyser enn vi har kunnet gjøre tidligere.

Alvorlige allergiske reaksjoner i form av allergisjokk kan oppstå etter vaksinasjon, men de er svært sjeldne. Det er rapportert å forekomme blant cirka 1-2 per 1 000 000 vaksinerte etter vaksinasjon med andre vaksiner, og ifølge en oppsummering fra USA ser det ut til at under 5 per 1 000 000 får alvorlige allergiske reaksjoner etter å ha fått mRNA-vaksinene⁵⁹ fra Pfizer/BioNTech og Moderna. Det er fortsatt

⁵⁷ Boyarsky BJ et al. JAMA 2021 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777685>

⁵⁸ <https://comcovstudy.org.uk/home>

⁵⁹ Shimabukuro et al JAMA 2021

uklart hvilken del av innholdet i vaksinen de reagerer på, men det mistenkes at reaksjonen kan skyldes polyetylenglykol, også kalt PEG eller makrogol. PEG er forbindelser som til vanlig brukes som stabilisator og tykningsmiddel i mat, sminke og medisiner. Det er også observert allergisjokk etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen, men foreløpig ser det ut til å være mindre vanlig enn for mRNA-vaksinene. Påfølgende doser med samme vaksine er kontraindisert til personer som har fått allergisjokk.

Den 11 mars kom det melding fra Danmark om et dødsfall etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen hvor pasienten hadde både lave blodplater, blodpropper og blødninger. Siden dette er det blitt klart at vi har fem liknende tilfeller også i Norge, hvorav tre er døde. Dette er hos unge mennesker under 60 år uten annen kjent årsak eller underliggende sykdom. Flere tilfeller er også oppdaget i andre europeiske land den siste uken. Det gjøres nå undersøkelser både nasjonalt og internasjonalt for å komme nærmere årsakssammenhenger. EMA har foreløpig konkludert med at fordelene ved vaksinasjon er større enn mulige ulemper, men utelukker ikke en sammenheng mellom vaksinasjon og disse sjeldne hendelsene. I Norge har vi valgt å pause videre vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen inntil vi og andre har foretatt ytterligere undersøkelser. Detaljene om disse hendelsene vil omtales nærmere andre steder enn her, men viser viktigheten av god legemiddelovervåkning. Det er ikke konkludert om årsakssammenheng ennå, men mye tyder på at denne kan være til stede.

Forut for oppstart av vaksinasjonsprogrammene i ulike land ble det utarbeidet en liste over en rekke diagnoser og/eller symptomer som det er særlig fokus på etter koronavaksinasjon (Adverse Events of Special Interest - AESI)⁶⁰. Norske og europeiske myndigheter følger spesielt med på alle disse hendelsene. Listen omfatter hendelser observert i studiene som ligger til grunn for de midlertidige godkjenningene, men der dataene ikke gir nok grunnlag for å fastslå noen sammenheng med vaksinen. Videre er bivirkninger som er kjent fra andre vaksiner inkludert, i tillegg til hendelser som det kun finnes en teoretisk bekymring for fordi det er en tenkt sammenheng, eller det er sett i dyrestudiene. Symptomer og følgetilstander som er observert hos personer som har gjennomgått covid-19 er også med på listen. Bortsett fra anafylaksi, er det ikke etablert årsakssammenheng med koronavaksiner for noen av tilstandene så langt.

⁶⁰ https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AESI-update_V1.3.pdf

Koronavaksinasjonsprogrammet fremover

Oppdatert vaksinasjonskalender

Det er fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til både fremtidige leveranser av godkjente vaksiner, og godkjenning av nye vaksiner. Erfaring med endrete og reduserte leveranser fra AstraZeneca i første kvartal viser at vaksine-produsentene sliter med å møte etterspørsel etter vaksiner, og at det estimerte produksjonsvolumet ikke kan oppnås av alle produsenter. Dette kan medføre ytterlige forsinkelser fremover for både vaksiner som allerede er godkjent, og vaksiner som fortsatt er i godkjenningsforløp.

Som beskrevet over er bruken av AstraZeneca-vaksinen nå satt på pause på grunn av undersøkelser rundt mulige alvorlige bivirkninger etter vaksiner. Dersom undersøkelsene trekker ut i tid, eller det oppstår mulige bivirkninger i forbindelse med bruk av andre godkjente vaksiner som medfører en tilsvarende pause vil dette medføre ytterlige forsinkelser for vaksinasjonsprogrammet.

Folkehelseinstituttet publiserer vaksinescenarier, med både en optimistisk og en mer nøktern framskriving av vaksineleveransene.⁶¹ Dersom man tar utgangspunkt i det mer nøkterne scenario, som på nåværende tidspunkt ser ut til å være det mest realistiske, vil alle personer over 18 år tilbys første dose innen juli. I disse scenarioene er det lagt til grunn at en pause for bruken av AstraZeneca-vaksinen ikke varer lenger enn 2 uker.

Beslutningen om å utsette intervall for dose 2 for mRNA-vaksiner vil også kunne påvirke hvor raskt det kan tilbys en første dose til personer i risikogruppen. Den effekten antas likevel å være beskjeden, med mindre leveransene av mRNA-vaksiner øker betydelig i løpet av de neste to månedene. I en situasjon med en stabil, men ikke økende forsyning, vil et lengere intervall mellom dose 1 og 2 medføre en lengere fase hvor det i hovedsak settes dose 1, som deretter må følges opp med en lang fase hvor det i hovedsak settes dose 2. I denne fasen vil det vaksineres få nye personer med første dose, og vaksinasjonsprogrammet vil dermed ha mindre fleksibilitet til å kunne tilpasse vaksinestrategien underveis.

For å kunne tilby vaksiner til flest mulig har Folkehelseinstituttet også bygget ned beredskapslageret. Fremover vil beredskapslageret erstattes av en mer begrenset buffer, som bare kan kompensere små variasjoner i leveransene, men vil ikke kunne sikre en tidsriktig vaksinerings med dose 2, dersom det oppstår større forsinkelser. Nedbyggingen anses som forsvarlig på dette tidspunktet, fordi leveransene av BioNTech/Pfizer-vaksinen har vært stabile over tid, og fordi et lengre intervall mellom dose 1 og 2 gir økt robusthet i programmet, dersom en leveranse blir forsinket.

Risikoene for forsinkelser av fremtidige leveranser drives i hovedsak av fire faktorer, som er oppsummert i tabell 1 nedenfor.

Risikofaktor for forsinkelser i vaksinelevering	Varighet
Produksjonsproblemer, som kan inkludere: Lavere utbytte i produksjonen enn antatt	Kan variere, men flere slike forsinkelser har allerede oppstått

⁶¹ <https://www.fhi.no/publ/plakat/vaksineringsscenario/>

• Varierende kvalitet, som reduserer antall doser som kan godkjennes for bruk • produksjonsstans på grunn av uforutsigbare hendelser eller ulykker	
Eksportforbud for vaksiner produsert utenfor EU/EØS. Dette gjelder per i dag blant annet for: • USA • India	Kan medføre store forsinkelser, særlig for vaksineavtaler hvor en betydelig andel av dosene som skal leveres til EU forventes produsert i land som har innført eksportforbud. Dette gjelder særlig for AstraZeneca
Distribusjonsproblemer som et resultat av: • Avvik i kjølekjeden • Sykefravær hos distributøren	Kortvarig. Forsinkelsene vil vanligvis innhentes i løpet av få dager
Distribusjonsstans på grunn av bivirkninger, og mellomlagring av vaksinene i hubene i Norge	Midlertidig, inntil en endelig vurdering av bivirkningsrisikoen foreligger

Tabell 1 Risikofaktorer for fremtidige forsinkelser i vaksineleveringen

Ulemper ved stadige utvidelser og endringer i programmet

Koronavaksinasjonsprogrammet har valgt en dynamisk strategi som tilpasser seg smittesituasjonen og pandemien forløp. Likevel finnes det et behov for forutsigbarhet i planlegging og gjennomføring av vaksiner som begrenser hvor raskt og hvor ofte det kan implementeres endringer.

Vaksinasjonsprogrammet er avhengig av godt samarbeid av mange aktører langs en kompleks forsyningskjede med lange ledetider. Enhver endring må derfor forankres i alle ledd og integreres i kommunenes vaksineringsplaner.

Fordelene med endringer i vaksinefordelingen, tidsintervaller mellom dosene, geografisk prioritering og anbefalinger for bruk av vaksiner må derfor ses i sammenheng med ulempene som kan oppstå. Dette er særlig relevant for små endringer som ikke har en stor effekt på hvor raskt vaksinasjonsprogrammet kan gjennomføres, noe som styres i størst grad av tilgang til vaksiner og antall doser som leveres til Norge.

Utfordringene og ulemper av kontinuerlige tilpassinger inkluderer redusert forutsigbarhet og tilknyttede kommunikasjonsutfordringer som kan potensielt medføre redusert tillit til vaksinasjonsprogrammet, dersom anbefalingene endres for hyppig for å kunne følge med. Dette skaper også enorme utfordringer for kommunene som skal informere innbyggere om fremtidig tilgang til vaksiner og fremdrift i vaksinasjonsprogrammet. Folkehelseinstituttet understreker derfor at planen om en dynamisk prioriteringsrekkefølge som ble forslått i november 2020 og danner grunnlag for

prioriteringsordningen ikke er ensbetydende med at det kan gjennomføres ad hoc endringer i vaksinefordelingen på en jevnlig basis.

Stadig nye godkjente vaksiner som skal innrulleres i vaksinasjonsprogrammet skaper også utfordringer og vil medføre økt risiko for at feil skjer. Det er svært mye informasjon som må tilgjengeliggjøres og implementeres helt ned til den enkelte vaksinator hver gang en ny vaksine introduseres. Siden denne informasjonen er vaksinespesifikk når det kommer til hvordan vaksinene administreres og brukes, kan et stadig økende antall vaksiner gi økt fare for feil der vaksinene gis. Det øker også kompleksiteten i distribusjonen å ha mange vaksiner i bruk samtidig, og vil kreve mer ressurser enn om man holder seg til noen færre. På den annen side vil flere vaksintyper spre risikoen for forsinkelser som er beskrevet i tabell 1 over. Det er også mer krevende å kommunisere til befolkningen når vi bruker mange vaksiner, og det er større risiko for at det oppstår meninger i befolkningen som går i favør/disfavør mot enkelte vaksiner, slik vi til en viss grad har sett for AstraZeneca-vaksinen. Mange vaksiner i et vaksinasjonsprogram kan bli en utfordring for et sterkt likhetsprinsipp i det norske helsevesenet.

Vaksinasjon av yngre aldersgrupper og andre grupper

Vaksinasjon av de som er 18-44 år uten underliggende sykdom

Folkehelseinstituttet har tidligere omtalt dette med vaksinerings av aldersgrupper med svært lav risiko for alvorlig forløp og død i vårt svar på oppdrag levert 14. januar (Statsbudsjett 2020, tillegg nr 21 om vaksinasjon). Folkehelseinstituttets konklusjon den gang var at vaksinasjon bør gjøres tilgjengelig for denne gruppen, men vi problematiserte om det er tilstrekkelig kunnskap som tilsier en sikker positiv nytte for denne gruppen til å anbefale det innen rammene av et nasjonalt vaksinasjonsprogram. Som det fremgår av oppdragsteksten fra departementet skal det legges til grunn at den voksne befolkningen skal tilbys vaksine gratis. Som en følge av dette er spørsmålet ikke om denne gruppen skal tilbys vaksinasjon, men hvordan.

Sykdomsbyrden i aldersgruppen 18-44 år

Risikoen for alvorlig forløp og død er først og fremst forbundet med økende alder. Hos de som har en underliggende sykdom forbundet med økt risiko for alvorlig forløp, vil alder også ha stor betydning. Folkehelseinstituttet har så langt inkludert alle 45 år og eldre med eller uten underliggende sykdom, samt alle 18-44 år med underliggende sykdom som kan gi økt risiko, som risikogrupper. Disse er per i dag anbefalt vaksinasjon som en del av det nasjonale koronavaksinasjonsprogrammet. Dette er en relativt vid definisjon av risikogruppene, og tar opp i seg det aller meste av den medisinske risikoen vi løper i denne pandemien. Gruppen 18 til 44 år uten underliggende sykdom er altså den delen av den voksne befolkningen som ikke inngår i noen risikogruppe. Det er derfor naturlig å omtale og behandle disse for seg.

	Antall tilfeller	Antall innleggelser med covid-19 som hovedårsak	Andel innleggelser blant meldte tilfeller	Antall covid-19- relaterte dødsfall
18-44 år uten underliggende sykdom	30357	372	1,2 %	0 (1)
18-44 år og underliggende sykdom	2661	126	4,7 %	2 (3)
>=45 år (både med og uten underliggende sykdom)	22937	2173	9,5 %	630
Totalt for alle aldersgrupper	67552	2712	4,0 %	635

Tabell 2 Antall tilfeller og innlagte per aldersgruppe. Tallene basert på en kopling mellom Folkeregisteret, MSIS og Norsk pasientregister. Risikogrupper medregnet er de som gir økt risiko for alvorlig forløp. Tallene er for hele pandemi-perioden frem til 28.02.

I tabell 2 vises antall meldte tilfeller og sykehusinnleggelser blant disse. Som det fremgår er det 1,2% av de meldte tilfellene i denne gruppen som har krevd sykehusinnleggelse, mens de står for det største

total antallet smittede. I Norge har det vært 3 dødsfall hos voksne under 45 år. For 2 av disse dødsfallene har vi informasjon om alvorlig underliggende sykdom, mens vi mangler info om underliggende sykdom hos den siste (markert ved parentes i tabellen over).

Fordeler versus ulemper

Det er et grunnleggende prinsipp når man skal anbefale vaksinasjon til enkeltindivider eller grupper at det må være en klart større nytte enn potensielle ulemper. Nyttene ved å la seg vaksinere er primært medisinsk i form av å bli beskyttet mot en infeksjonssykdom. Selv om risikoen for alvorlig forløp ved covid-19 for denne gruppen er svært lav, ser vi av tallene over at relativt mange blir syke, og selv om de fleste har milde eller ingen symptomer vil en god del oppleve kraftigere influensalignende symptomer som kan vare flere dager. Det er også en del oppmerksomhet rundt at en del får symptomer som vedvarer >4 uker, såkalt "long covid"⁶². Det er foreløpig en del usikkerhet rundt i hvor stor grad dette forekommer, men er i noen studier vist å være vanligere blant de med høyere BMI, kvinner, blant de med høy alder (>70 år) og blant sykehusinnlagte. Symptomene som noen opplever over tid, kan minne om utmattelse kjent fra mange andre infeksjoner og overlapper med kronisk utmattelsessyndrom (skal da ha varighet >6 md). Det er usikkert hvor lenge slike symptomer vedvarer. I en nylig publisert studie på norsk registerdata, fant man ikke økt bruk av helsetjenester blant de med mild Covid-19 måneder etter infeksjon⁶³. Basert på den kunnskapen vi har om dette i dag er det vanskelig å tillegge dette stor vekt i en vaksineanbefaling.

Fordelen ved å la seg vaksinere trenger ikke bare å være medisinsk for den enkelte i denne gruppen. Det vil kunne være for å beskytte sårbare rundt seg som enten ikke er vaksinert eller som responderer dårlig på vaksine (immunsupprimerte, svært gamle). Mange opplever også et ubehag ved usikkerheten om de uforskyldt kan bidra til å smitte andre i en presymptomatisk fase eller ved asymptomatisk/uerkjent infeksjon. Gitt at vi nå mener det er god grunn til å si at vaksinene reduserer risikoen for å være smittsom betydelig, vil vaksinasjon av deg selv redusere denne bekymringen. Videre kan det være at det blir knyttet goder til det å være vaksinert, slik som å reise internasjonalt. Det er allerede slik at vaksinasjon med enkelte vaksiner kreves for innreise eller opphold noen steder (for eksempel meningokokk-vaksinasjon på enkelte utenlandske studiesteder). Det å koble goder eller lettelsener til vaksinasjon har flere etiske problematiske aspekter, særlig når det ikke er lik tilgang til vaksiner. Det kan også gi en opplevelse av at vaksinasjon egentlig ikke er frivillig, særlig når vaksinestatus er avgjørende for sosiale interaksjoner, reiser, eller i jobbsammenheng. Man bør derfor generelt være tilbakeholden med å knytte spesifikke goder til vaksinasjon, men heller ha som målsetting at flest mulig vil la seg vaksinere slik at man kan gi lettelsene/godene til alle uavhengig av vaksinasjonsstatus. Dette er drøftet i oppdragene Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet har levert om vaksinepass, og i oppdrag 346.

Ulempene ved å la seg vaksinere knyttes i all hovedsak til faren for bivirkninger. De så langt godkjente vaksinene er alle relativt reaktogene, og gir ubehagelige men forbigående bivirkninger hos en stor andel av de vaksinerte. For en del vil dette kunne være en barriere for vaksinasjon. I vaksinasjonen av helsepersonell i denne aldersgruppen ser vi at dette har gitt ganske mange som har måttet være hjemme fra arbeid noen dager. Etter Folkehelseinstituttets vurdering er dette først og fremst en kommunikasjonsutfordring. Det vi så langt har lite kunnskap om gitt den kortvarige bruken av

⁶² <https://www.fhi.no/en/publ/2021/Long-Term-Effects-of-COVID-19/>

⁶³ Skyrud et al MedRxiv 2021 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.16.21251807v1.full>

vaksinene, men som bivirkningsovervåkingen følger nøye med på, er om det kan oppstå sjeldne men mer alvorlige bivirkninger på sikt. De svært alvorlige tilfellene og enkelte dødsfall i tiden etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen vi nå undersøker, minner oss om hvor viktig det er at de som vaksineres har en indikasjon for dette. Det er ikke gjort noen endelige konklusjoner rundt disse svært alvorlige og sjeldne hendelsene, men det er grunn til å mistenke en sammenheng mellom AstraZeneca-vaksinen og disse hendelsene. Det er ekstra graverende at dette skjer hos unge mennesker, og hvor det så langt ikke er sett noen annen bakenforliggende årsak. Det er ikke varsler om tilsvarende hendelser etter bruk av andre koronavaksiner, men også dette må det følges svært godt med på. Dette er noe vi alltid må følge med på ved innføring av nye vaksiner. Selv om det er for tidlig å komme med noen endelige konklusjoner mellom AstraZeneca-vaksinasjon og disse alvorlige hendelsene, aktualiserer dette hvor viktig det er å følge nøye med på mulige sjeldne bivirkninger. Konklusjoner fra de utredningen som nå gjøres kan få innvirkning på anbefaling for vaksinasjon i yngre aldersgrupper med lav risiko for alvorlig sykdom.

Selv om den direkte effekten må ligge til grunn, er det viktig å også se på eventuelle indirekte effekter av vaksinasjon i denne aldersgruppen. Dette er en aldersgruppe med stor mobilitet og stor grad av sosial interaksjon. Dermed vil de også være en viktig driver i pandemien. Gitt at det er en smittereduserende effekt av vaksinene, vil derfor vaksinasjon i denne gruppen være viktig for å begrense smittespredningen. Dette er mindre viktig når en stor andel av risikogruppene allerede er vaksinert, men vi vil aldri oppnå 100% vaksinasjonsdekning og vaksinene har ikke 100% effekt. Derfor vil en begrensning av smittespredningen fra denne aldersgruppen kunne ha en betydelig effekt på den gjenstående sykdomsbyrden. Se mer om dette i kapittelet om modellering.

Selv om den norske befolkningen ikke er vant med å vaksinere seg for å beskytte andre, kan dette ha endret seg i forbindelse med koronapandemien og en sterk dugnadsånd i forbindelse med smittereduserende tiltak som for eksempel sosial distansering og nedstenging av deler av samfunnet. Befolkningen kan være motivert for en slik innsats, særlig dersom dette kan medføre at samfunnet kan gjenåpnes. Dersom det i tillegg blir krav om vaksinasjonssertifikat i forbindelse med utenlandsreiser eller deltakelse på store arrangementer, vil dette kunne bidra til at flere ønsker å vaksinere seg, selv om Folkehelseinstituttet mener man skal være tilbakeholden med å kople ikke-medisinske goder til vaksinasjon.

Å tilby vaksinering som del av et nasjonalt vaksinasjonsprogram

Å anbefale vaksine til også denne gruppen som en del av et nasjonalt vaksinasjonsprogram er en sterkere oppfordring enn å gjøre vaksinen tilgjengelig utenfor program. Å inkludere vaksinen også i program for denne gruppen krever at vi vurderer fordeler mot eventuelle ulemper ekstra nøye. Det blir også en omvendt bevisbyrde i tilfelle det skulle oppstå mistanke om sjeldne bivirkninger. Etter pasientskadeloven § 3 er den ansvarlige, her staten, erstatningsansvarlig for skader etter vaksinasjon som del av et vaksinasjonsprogram eller anbefalt etter smittevernloven. Bevisbyrden er snudd slik at staten må godtgjøre at en eller flere andre årsaker er mer sannsynlige enn vaksinasjon. Dette er utfordrende for sykdommer som ikke har noen klart definerte årsaker, og vi vil i årene som kommer med stor sannsynlighet få mange meldinger hvor det hevdes en sammenheng mellom debut av sykdom og vaksinasjon. Dette har vi sett mye av etter vaksinering som en del av svineinfluensapandemien, men også etter innføring av blant annet HPV-vaksinasjon.

Det er gitt at vaksinen skal tilbys gratis til den voksne befolkningen ifølge oppdragsteksten. Hvis vaksinen skal tilbys innenfor nasjonalt vaksinasjonsprogram følger det av Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram at kommunen skal tilby vaksinen. Dette vil kreve ressurser av kommunene.

Kommunene vil da stå for innkallingsløsninger og gjennomføring av vaksinasjonen, men vil også gjøre at vaksinene tilbys på en tilsvarende måte som for resten av befolkningen.

Tilbud av koronavaksine utenfor program

Det er prinsipielt ikke noe i veien for å gjøre koronavaksine tilgjengelig for de som ønsker det eller har behov for det pga reiser eller annet, uten at det er en anbefaling i et vaksinasjonsprogram. Men det kan være krevende å kommunisere denne forskjellen. Dersom vaksinene ikke inkluderes i et program, kan det bli et mer «åpent marked», noe som kan ha implikasjoner for i hvilken grad myndighetene har mulighet til å styre produktspesifikk bruk. Fordelene er at man på denne måten kan overlate i større grad til den enkelte å oppsøke vaksinasjonen der den tilbys, for eksempel via apotek, fastleger eller andre tilbydere. Det vil kunne redusere kommunens ressursbruk, men vil også kunne redusere vaksineopptaket. Det vil også kunne gå utover tiden det tar å få vaksinert denne delen av befolkningen.

Vaksinering av visse yrkesgrupper

Når vi har vaksinert ferdig alle 45 år eller eldre, altså alle de som defineres som risikogrupper for alvorlig forløp, kan et alternativ til å vaksinere videre nedover i aldersgruppene være å vaksinere noen spesielle grupper.

Kritiske samfunnsfunksjoner

Ansatte i kritiske samfunnsfunksjoner er definert som en mulig målgruppe for vaksinasjon ved stort smittepress i hele landet og når vi er ferdig med vaksinering av risikogrupper. De kan også vurderes for vaksinasjon uavhengig av smittepress basert på at disse er viktige for å opprettholde essensielle tjenester og kritisk infrastruktur. Det vil også kunne bidra til å holde disse tjenestene åpne og unngå smitte, men også fritak for karantene for vaksinerte ansatte i disse tjenestene. Det er imidlertid vanskelig å definere denne gruppen, og det kan bli krevende å gjennomføre en vaksinasjon basert på dette. Uansett vil de som jobber i samfunnskritiske funksjoner enten allerede være vaksinert fordi de er 45 år eller eldre eller har en underliggende sykdom, ellers så vil de bli tilbudt vaksinasjon hvis man fortsetter nedover i alder.

Lærere og annet pedagogisk personell

Lærere er av WHO anbefalt som en gruppe som kan prioriteres for å kunne holde skolene åpne. I Norge har vi i stor grad lyktes med å holde skolene åpne, men med betydelige restriksjoner og fravær i form av liberal karantenesetting og smitteverntiltak i henhold til "trafikklys-modellen". Lærere og ansatte i barnehager og skoler omgås en gruppe i samfunnet som ikke kan vaksineres enn så lenge. En ny studie fra Folkehelseinstituttet har vist at assistenter i skoler og barnehager, barnehagepedagoger og grunnskolelærere har en noe høyere forekomst av covid-19 enn gjennomsnittet av den yrkesaktive befolkningen mellom 20-70 år i områder med høy smitte⁶⁴. Vaksinasjon av lærere og annet pedagogisk personell kan bidra til å holde skoler og barnehager åpne, og dermed beskytte barns hverdag. I Tyskland har lærere blitt prioritert, men den nasjonale immuniseringsrådgivningskomiteen STIKO har gått ut offentlig og talt mot dette og mener det ikke er kunnskapsbasert. I Storbritannia er det besluttet å holde seg til aldersgrupper, sannsynligvis fordi det vurderes som mer effektivt og enklere. Referansegruppen for vaksinasjon i Norge mener at lærere og pedagoger bør vaksineres for å holde skoler og barnehager oppe og for å beskytte barna. Mange lærere og pedagoger vil allerede være vaksinert fordi de er 45 år eller eldre eller har en underliggende sykdom, og vil uansett få tilbudet hvis man bare velger å gå nedover i alder. Hvordan pandemien ser ut når dette eventuelt er aktuelt bør

⁶⁴ <https://www.fhi.no/nyheter/2021/oppdater-te-tall-for-koronasmitte-i-ulike-yrkesgrupper/>

spille inn for en eventuell avgjørelse av dette. Ved beskjeden smitte og åpne skoler er dette mindre aktuelt. Å prioritere lærere og andre pedagogisk ansatte vil kunne gi krav om å vaksinere mange grupper som har ansvar for barn, og kan gjøre denne vaksineringsprosessen vanskelig avgrensbar. Eksempler på dette er ansatte i deler av barnevernstjenesten.

Vaksinering av barn og unge

Tidlige rapporter fra Kina indikerte at barn i mindre grad enn voksne ble smittet, og at de sjelden utviklet alvorlig sykdom. De fleste får et mildt sykdomsforløp, og det er anslått at 20-40% har infeksjon uten symptomer. Etter hvert som det er publisert mer data og studier på covid-19-sykdom hos barn, tyder det på at det er svært sjelden de blir alvorlig syke av akutt infeksjon, men at en liten andel av barn og unge som har gjennomgått infeksjon kan utvikle en post-infeksiøs tilstand som benevnes multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19, MIS-C. Det er foreløpig ingenting som tyder på at nye virusvarianter gir mer alvorlig sykdom hos barn og unge sammenlignet med det opprinnelige viruset, men flere barn og unge blir smittet. Det er heller ikke kunnskap om langtidseffekter etter gjennomgått infeksjon på senere helse hos barn og unge, uansett alvorlighetsgrad av opprinnelig covid-19 infeksjon.

Alvorlig, akutt covid-19 infeksjon hos barn

Få barn utvikler alvorlig covid-19 infeksjon, selv de som har andre alvorlige eller kroniske sykdommer fra før. I Norge har 21.mars 2021 18.394 barn og unge under 20 år fått påvist covid-19. Frem til og med uke 10 hadde 58 vært innlagt i sykehus (ca 0,3 %) og 7 har vært innlagt på intensivavdeling (0,04%). Barn og unge har ikke de samme risikofaktorene som er påvist for voksne pasienter, og den viktigste faktoren for alvorlig sykdom er høy alder. Alvorlig covid-19 er vanligere hos ungdom enn hos barn.

Det er høyere risiko for innleggelse for covid-19, intensivbehandling og død hos barn og unge som har alvorlige, komplekse neurologiske sykdommer og medfødte syndromer. Dette er beskrevet både i en norsk⁶⁵ og internasjonale studier⁶⁶. Internasjonalt er dette ofte barn som er institusjonalisert, og derfor også kan ha en høyere risiko for eksponering. I Norge vil de fleste av disse barna bo hjemme eller delvis hjemme og i barnebolig/avlastningshjem.

Det kan være mangelfull kunnskap om risiko for andre grupper av barn og unge som er sårbare, og som har fått råd om å leve mer skjermet fordi de generelt har høyere risiko for å bli alvorlig syke av infeksjoner. Samtidig vil det være vanskelig å kunne skjerme seg helt for et pandemisk virus. Pasientgrupper dette gjelder kan for eksempel være barn og unge som har gjennomgått organtransplantasjon, er under kreftbehandling, har immunsvikt eller får immunsupprimerende behandling, har alvorlig hjerte- eller lungesykdom, eller sjeldne tilstander som sigdcelleanemi eller alvorlig nyre- eller leversykdom. Barn og unge i disse pasientgruppene og som har hatt covid-19, har sjelden blitt alvorlig syke av covid-19 på tross av alvorlig grunnsykdom.

Nyfødte kan bli smittet av SARS-CoV-2, men majoriteten får ingen symptomer på sykdom. Noen utvikler en nedre luftveisinfeksjon og kan trenge behandling med ventilasjonsstøtte. En større andel av smittede barn <1 år blir lagt inn på sykehus, men det er usikkert om dette er på grunn av generell bekymring for potensielt alvorlig luftveisinfeksjon eller om de reelt sett har mer symptomer enn eldre barn.

⁶⁵ Størdal K, Bakken IJ, Greve-Isdahl M, et al, Tidsskr Nor Legeforen 2020, [doi: 10.4045/tidsskr.20.0457](https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0457)

⁶⁶ Ouldali N, Yang DD, Madhi F, et al. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection. Pediatrics. 2021;147(3).

Det er så langt ikke tilstrekkelig kunnskap om langtidseffekter på helsen hos barn og unge etter gjennomgått infeksjon med covid-19.

Multiorgan inflammatorisk syndrom hos barn assosiert med covid-19 (MISC)

I slutten av april 2020 kom det meldinger fra britiske leger at de observerte en inflammasjonstilstand som minnet om Kawasaki syndrom eller toksisk sjokksyndrom hos barn som hadde gjennomgått covid-19^{67, 68}. Flere rapporter kom fra andre land. I mai 2020 utviklet WHO en kasus definisjon⁶⁹ av tilstanden, som ble benevnt multiorgan inflammatorisk syndrom assosiert med covid-19 (MISC).

MISC kjennetegnes av vedvarende høy feber, magesmerter og ulike typer organsvikt ofte med lavt blodtrykk og redusert hjertefunksjon, nyrefunksjon og leverfunksjon. Det kan også være utslett og forstørrede lymfeknuder. Tilstanden oppstår 2-6 uker etter gjennomgått covid-19-infeksjon, og selve covid-19-sykdommen kan ha vært asymptomatisk. MISC forekommer hos barn og ungdom i alle aldre, men medianalder er på 8 år⁷⁰.

Tilstanden er alvorlig og krever ofte innleggelse på intensivavdeling, med behov for behandling for å øke hjertets pumpefunksjon og antiinflammatorisk behandling av ulike slag. Det er god prognose med behandling, men dødelighet oppgis til 1.7%⁶.

Tilstanden er sjelden, men ser ut til å utgjøre ca. 25% av alle innleggelser hos barn og unge under 18 år⁷¹. Ut fra norske data kan forekomsten være på mellom 1:1500-3000 barn. Anslagene er usikre fordi 20-50% av barn kan ha asymptomatisk infeksjon og den reelle andelen med MISC i forhold til alle smittede barn kan derfor være betydelig lavere⁷².

Det er så langt ikke tilstrekkelig kunnskap om langtidseffekter på helsen hos barn og unge etter gjennomgått MISC.

Smittescenario når alle voksne er vaksinert, men ingen barn

- 21,1 % av den norske befolkningen er under 18 år.
- Per 21.03.2021 er det påvist covid-19 hos 84.553 personer i Norge. Av disse er 18.394 (22 %) under 20 år.

Når risikogrupper og store deler av den voksne befolkningen er vaksinert, planlegges lettelsers på smitteverntiltakene. Den viktigste faktoren for smitte hos barn og unge er smittenivået i samfunnet,

⁶⁷ Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020;324(3):259-269

⁶⁸ Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395(10237):1607-1608.

⁶⁹ <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

⁷⁰ Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(11):e340-e346.

⁷¹ Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. J Pediatr. 2020.

⁷² Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2020.

da smitte i større grad foregår fra voksne til barn enn motsatt. Likevel må vi forvente at det i større grad vil bli smitte mellom barn og ungdom når smittevernrestriksjonene lettes.

Flere nye virusvarianter smitter barn og unge i større grad enn før⁷³. Dette kan føre til at flere barn og unge får alvorlig sykdom og MISC, fordi «alle» smittes. Dette kan til en viss grad sammenlignes med meslinger⁷⁴ eller vannkopper, der de fleste smittes, men et mindretall blir alvorlig syke. I Norge er meslingevaksine tatt inn i vaksinasjonsprogrammet, men ikke vaksine mot vannkopper. Den voksne befolkningen er immune enten ved vaksinasjon eller naturlig gjennomgått infeksjon, oftest i barndommen.

Vaksinering av barn og unge

Så langt er kun vaksinen fra BioNTech/Pfizer godkjent for bruk i aldersgruppen 16-17 år. Ingen av de øvrige vaksinene er godkjent for bruk hos barn, men studier pågår (se tidligere i besvarelsen). Det vil ikke bli aktuelt å tilby vaksine til barn før det foreligger egne studier på effekt og sikkerhet i denne aldersgruppen. Herunder bør det gjøres nytte-risiko vurdering sett i lys av at barn sjelden får alvorlig sykdom samtidig som noen få barn og unge uten kjente risikofaktorer vil kunne rammes av MISC, og i forhold til vaksinenes bivirkningsprofil ved bruk hos barn. Smitterisiko til barn og unge øker dersom lettelsene innføres i samfunnet og befolkningen under 18 år fortsatt er uvaksinert. Grad av risiko vil avhenge av hvor godt vaksinene beskytter mot smittespredning, og hvilken vaksinasjonsdekning som er oppnådd i den voksne befolkningen. Dersom hele befolkningen over 18 år takker ja til vaksine, vil det likevel ikke kunne utgjøre mer enn 79% vaksinasjonsdekning på et befolkningsnivå.

⁷³ Public Health England, Technical Briefing 3, Variant of Concern VOC 202012 01, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959360/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3.pdf

⁷⁴ Klass P, Rather AJ, NEJM Feb 18 2021, Vaccinating Children against Covid-19 – The Lesson of Measles <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2034765>

Modellering

Vi har modellert en rekke scenarioer med varierende antakelser om vaksineeffekt og med varierende anslag for hastighet av vaksineutrulling i det neste året. Samtidig simuleres en gradvis nedtrapping/endring i innrettingen av smitteverntiltak og anbefalinger. Gjenåpningen gjøres på regionalt nivå med unntakelse av fritt scenario, hvor det gjøres en fullstendig gjenåpning i hele landet når alle 45 år og eldre er vaksinert. Modellenes resultater representerer scenarioer med gitte betingelser, de representerer ikke prediksjoner.

- Smittsomhet hos vaksinerte (variert mellom 20% - 100% av nivået hos ikke-vaksinerte):
- Vaksinenes effekt mot alvorlig sykdom (antatt lik effekten mot symptomatisk sykdom vs. 40% tilleggsbeskyttelse)
- Effekter av endret intervall mellom 1. og 2. dose for mRNA-vaksinene (6 uker vs. 12 uker):
- Effekt på tidsramme for vaksinering og gjenåpning hvis AstraZeneca-vaksinen tas ut av covid-19 vaksineprogrammet:
- Effekt på tidsramme for vaksinering og gjenåpning hvis AstraZeneca- og Janssen-vaksinene tas ut av covid-19 vaksineprogrammet:

Forskjeller mellom modellene:

Effekt av antakelser om vaksineeffekt på gjenåpning: Hvor raskt man kan gjenåpne samfunnet og hvor mange som blir smittet ved en full gjenåpning er kritisk avhengig av flere forhold ved vaksinene som det fortsatt er stor usikkerhet rundt. Disse faktorer inkluderer hvor godt vaksinene beskytter mot sykehusinnleggelse gitt symptomatisk sykdom og hvor mye en vaksinert person med symptomatisk sykdom smitter sammenlignet med en ikke-vaksinert person med symptomatisk infeksjon. Siden en relativ stor del av de som er smittsomme i modellen er vaksinerte vil den relative smittsomhet ha en betydelig effekt.

Sammenligning av modellene: Den individ-baserte modellen (IBM) og metapopulasjonsmodellen (MPM) gir stort sett samme utvikling i scenariene, men det er noen forskjeller i resultatene, fordi den dynamiske kontrollen fungerer litt ulikt i modellene. Samtidig er kontrollen av sykehusprevalensen ikke perfekt og har noen tidsforsinkelser. Det betyr at gjenåpningen av samfunnet i modellene ikke blir helt lik. Dette understreker også at det er stor usikkerhet i hvordan smitte vil spre seg i samfunnet når man åpner helt opp. I tillegg til dette er det en rekke forskjeller i modellenes oppbygging som kan forklare de ulike resultater. Det er forskjeller i detaljeringsgraden i modellene. Den individbaserte modellen gir en mer realistisk representasjon av kontaktmønstre i befolkningen. Modellen tar hånd om uensartethet i kontakter, dvs. de enkelte individer i modellen vil gjentatte ganger møte de samme personer innen deres husstander, skoler, barnehager og arbeidsplasser, mens de møter et tilfeldig utvalg av befolkningen når de ferdes i det offentlige rom. I metapopulasjonsmodellen antas personer å møte et tilfeldig utvalg av befolkningen hver dag. Det er også ulikheter i hvor mye kontakt det antas mellom personer på tvers av i de ulike regioner i modellene. Metapopulasjons-modellen har en høyere interaksjon mellom regioner enn den individbaserte modellen. Det er i tillegg forskjeller i hvordan vaksineeffekter er implementert i modellene.

Vaksinering

I analysene er det lagt til grunn antallet av gjennomførte vaksinasjoner fram til 8. mars basert på data fra SYSVAK. Vaksineleveranser i tiden framover er gjort med antakelse om Folkehelseinstituttets

nøkterne vaksinescenario, oppdatert 19. mars 2021. Det presenteres 3 scenarier for vaksiner i det nasjonale vaksineprogrammet:

- Scenario PMAJ: Pfizer, Moderna, Astra Zeneca og Janssen
- Scenario PMJ: Pfizer, Moderna, Janssen
- Scenario PM: Pfizer, Moderna

Det er antatt at 90% vil takke ja til tilbud om vaksine, og vaksinen tilbys til hele befolkningen i aldersgruppen 16 år og oppover. For mRNA-vaksinene bruker vi enten 6 eller 12 uker mellom første og annen dose i alle scenarier, mens vi har brukt 12 uker mellom første og andre vaksinedose for AstraZeneca vaksinen. Det antas at vaksinene gir beskyttelse i hele perioden

Vi benytter samme geografisk inndeling som ble bruk i tilleggsanalyser for delleveransen til oppdrag 8. Landet deles i områder med høyt vedvarende smittetrykk siden forrige sommer, kalt *P-områder*, som inkluderer 6 bydeler i Oslo (Stovner, Alna, Grorud, Bjerke, Søndre Nordstrand, Gamle Oslo) samt 4 kommuner i Viken fylke (Lørenskog, Moss, Sarpsborg, Fredrikstad); områder med vedvarende lav smitteinsidens i den periode, kalt *M-områder* (300 kommuner), og områder med middels smitteinsidens, kalt *N-områder*. I samsvar med den nye vaksinestrategi, vil P-områder få tildelt 20% ekstra vaksiner, som tas fra M-områder i forhold til befolkningsandel i aldersgruppen 18 år og oppover, mens vaksineleveransen til N-områder vil være uendret. Den regionale prioritering fortsetter inntil aldersgruppen over 18 år er vaksinert. Heretter vil de prioriterte områder fortsette få vaksiner i forhold til befolkningsandel inntil de mellom 16 -17 år har fått tilbud om vaksiner.

Strategier for nedtrapping

Modelleringen skal ses i sammenheng med analyser gjort for oppdrag 346. Analysene i denne rapporten bruker samme scenarier for nedtrapping av kontaktreduserende tiltak (middels, strengt og fritt) og med bruk av middels scenario for import. I alle scenarier antas en sesongeffekt med 20% lavere kontaktrate i sommermånedene.

Gjenåpningen kontrolleres i forhold til antallet av innleggelser til en gitt tid. Det er satt en øvre terskelverdi for sykehusprevalens, enten 100 eller 200 innlagte pasienter nasjonalt. Når denne terskelen, utløses kontaktreduserende tiltak. I modellen skjer det ved å nedjustere R-tallet til 0.8. Det er brukt en nedre grense på sykehusprevalens på enten 25 eller 50 innleggelser. Når denne terskelen, utløses en nedtrapping av kontaktreduserende tiltak. I modellene skjer det ved å justere opp R-tallet til 1.2. For å simulere et forløp med gradvis gjenåpning, evalueres antallet av innleggelser i modellene hver tredje uke. Ved behov korrigeres reproduksjonstallet. Scenariene for nedtrapping av smitteverntiltak er beskrevet i tabell 3 under.

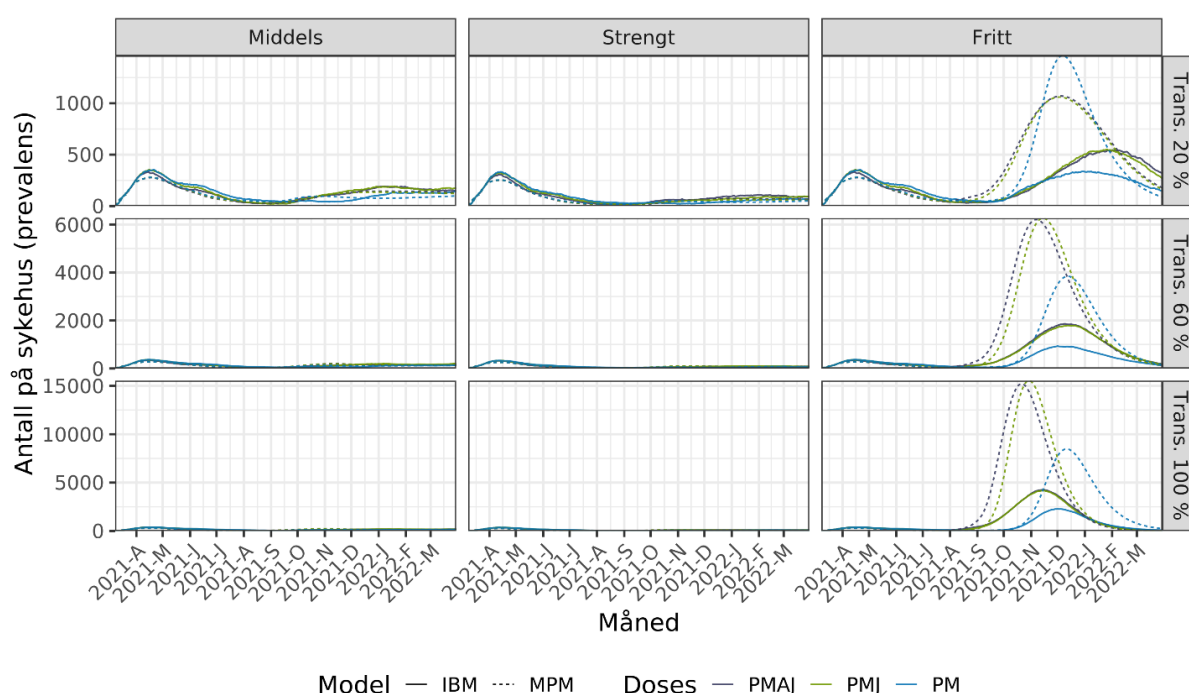
Scenario	Kontaktreduserende tiltak	Innreisetiltak
Middels	Nedtrapping som bevarer epidemien under kontroll etter en realistisk verdi for styringsparameter (50 nedre; 200 øvre).	Nedtrapping til bare karantene og testing fra 1. mai og fjerning fra 1. juli
Strengt	Nedtrapping som bevarer epidemien under kontroll etter en streng verdi for styringsparameter (25 nedre; 100 øvre).	--

Fritt	Nedtrapping til tiltaksnivå 0 (TISK og hygiene) nasjonalt fire uker etter at alle 45 år og eldre er vaksinert med første dose over hele landet. Inntil da brukes en realistisk verdi for styringsparameteren (50 nedre; 200 øvre)	--
-------	---	----

Tabell 3 Nedtrapping av kontaktreduserende tiltak per scenario

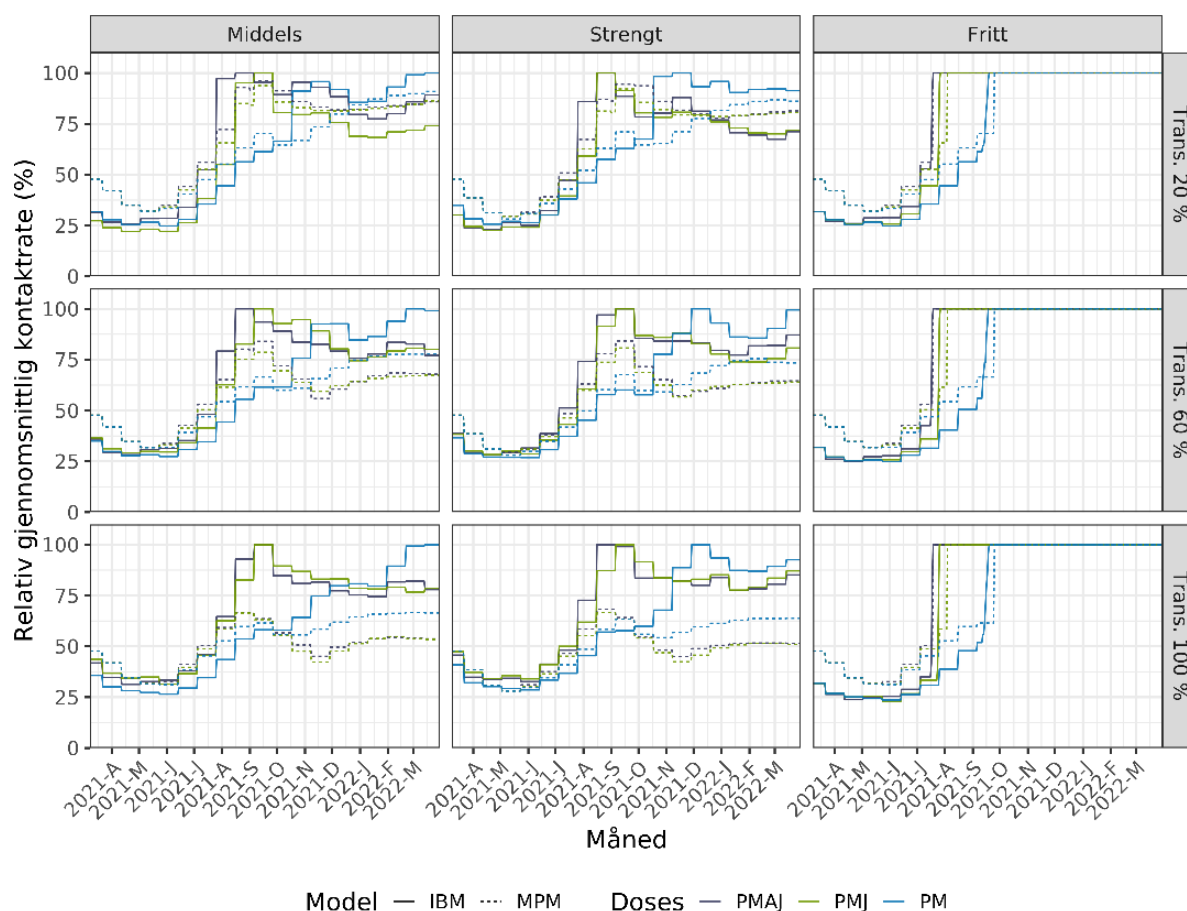
Resultater

Modelleringene viser at det blir viktig å holde en god kontroll på smittesituasjonen også etter at befolkningen over 18 år har fått tilbud om vaksine. Dersom vi tar bort alle smitteverntiltak etter at befolkningen over 45 år er vaksinert (fase 1a), for deretter å fortsette vaksineringen til alle over 18 år har fått tilbud om vaksine (fase 1b), vil vi få en situasjon med høy smitte, mange syke, et betydelig antall innleggelser i sykehusene og et betydelig antall som trenger intensivplasser, samt et betydelig antall døde i løpet av ett år (figur 1). Samtidig er det viktig å merke seg at dersom man kun bruker mRNA-vaksinene, vil effekten av å åpne samfunnet bli ganske moderat når vi legger til grunn at disse vaksinene har en betydelig effekt i å hindre videre smitte (transmisjon 20 % i figur 1).



Figur 1: Antall innlagte på sykehus over tid med Pfizer, Moderna, AstraZeneca og Janssen vaksiner i programmet (PMAJ), Pfizer, Moderna og Janssen (PMJ) og Pfizer og Moderna (PM) i IBM og MPM modellen i middels, strengt og fritt scenario. Det er antatt lav beskyttelse mot alvorlig sykdom, dvs. VE alvorlig sykdom er lik VE symptomatisk sykdom. Smittsomhet hos vaksinerte relativt til ikke-vaksinerte er antatt 20% (øverste kolonnen), 60% (midterste kolonnen) og 100% (nederste kolonnen).

Som det fremgår av Figur 2 vil en kontrollert åpning av samfunnet etter vaksineringsnødvendiggjøre strenge tiltak for å redusere kontaktrate i lang tid etter at hele befolkningen over 18 år er vaksinert. Dette gjelder både «middels» og «strengt» scenario. I «fritt» scenario åpnes samfunnet etter at alle over 45 er vaksinert. Det betyr at tiltak som reduserer kontaktrate opphører på det tidspunktet vi har nådd dette vaksinasjonsmålet, dvs ved enden av fase 1a. I både strengt og middels scenario kan vi åpne opp samfunnet i sommer, dersom vi benytter vaksiner fra BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca og Janssen og eventuelt bare vaksiner fra BioNTech/Pfizer, Moderna og Janssen, mens vi får en betydelig forsinkelse i å kunne åpne opp samfunnet dersom vi kun benytter mRNA-vaksiner. Dette skyldes at det vil gå lengre tid for å få vaksinert befolkningen når man legger dagens avtaler om vaksineleveranser til grunn. På den annen side vil en vaksinasjon med kun mRNA-vaksiner kunne ha en mer stabil effekt på åpningen av samfunnet. Spesielt ser vi denne effekten sterkere uttalt når vi legger til grunn en betydelig effekt av vaksinene på å hindre spredning av virus (transmisjon 20 % i figur 2).



Figur 2: Relativ gjennomsnittlig kontaktrate over tid med Pfizer, Moderna, Astra Zeneca og Janssen vaksiner i programmet (PMAJ), Pfizer, Moderna og Janssen (PMJ) og Pfizer og Moderna (PM) i IBM og MPM modellen. i middels, strengt og fritt scenario. Det er antatt lav beskyttelse mot alvorlig sykdom, dvs. VE mot alvorlig sykdom er lik VE mot symptomatisk sykdom. Smittsomhet hos vaksinerte relativt til ikke-vaksinerte er antatt 20% (øverste kolonnen), 60% (midterste kolonnen) og 100% (nederste kolonnen). Den gjennomsnittlige kontaktrate er et populasjonsvektet gjennomsnitt av kontaktratene i de 20 ulike regionene normalisert slik at 100% korresponderer til full gjenåpning.

Alder

Etter at befolkningen ned til 18 år er vaksinert, vil smitten spre seg i aldersgruppen 0 - 18 år, når man tar vekk smitteverntiltakene. I hvor stor grad denne aldersgruppen blir rammet, vil blant annet avhenge av den smittereduserende effekten av de vaksinene som inngår i vaksinasjonsprogrammet. I modelleringen er det lagt inn en vesentlig høyere transmisjonseffekt for mRNA-vaksinene enn for virus-vektorvaksinene. Dersom mRNA-vaksinene blir de viktigste vaksinene i vaksinasjonsprogrammet, vil utviklingen av epidemien i gruppen under 18 år kunne bli litt forsinket. Dersom virus vektorvaksinene utgjør en større del av vaksinasjonsprogrammet, kommer denne utviklingen blant barn og unge mye raskere. Disse estimatene er imidlertid usikre, fordi de grunnleggende forutsetningene for viktige antagelser i modellen mangler solid kunnskapsgrunnlag.

På tross av den negative effekten i aldersgruppen 0- 18 år vil allikevel de fleste tilfeller av alvorlig sykdom og død forekomme i de eldre aldersgruppene, også etter at befolkningen ned til 18 år er vaksinert. Dette skyldes at de som ikke vil la seg vaksinere, vil mangle beskyttelse og dessuten vil vaksinen ikke ha effekt på en del personer som er vaksinert.

Vaksinasjonsprogrammets forskjellige faser

Vaksineeffekten i befolkningen vil endre seg kontinuerlig etter hvert som vaksineringen gjennomføres. Selv om det er kontinuitet i dette bildet, kan det allikevel være nyttig å peke på noen milepæler. Disse vil inntre på tidspunkter der det er spesielt viktig å vurdere tiltakene i forhold til vaksinasjonseffekten.

Den viktigste milepælen vil være når den norske befolkning over 18 år har fått tilbud om vaksine. Vi foreslår derfor å dele tenkningen rundt effekten av vaksinasjonsprogrammet vedrørende tiltak i samfunnet inn i 2 faser:

- Fase 1 er tiden frem til alle over 18 (16) år har fått tilbud om vaksiner.
- Fase 2 er tiden etter at alle har fått tilbud om vaksiner.

Vi tenker også at det kan være hensiktsmessig å dele fase 1 i to underfaser:

- Fase 1a er tiden frem til alle i risikogruppene (dvs alle over 45 år) har fått tilbud om vaksine
- Fase 1b er tiden fra alle over 45 år har fått tilbud om vaksine og frem til alle over 18 år har fått tilbud om vaksine.

I de ulike fasene vil valg av vaksine, tempo for leveranser og vaksineringsværemåte være avgjørende for hvilke effekter vi oppnår.

Fase 1a

Vi befinner oss nå i fase 1 a. Det er streng prioritering av vaksinene og fasen er preget av at tilbudet av vaksiner er lavt. Det er fremdeles kun en liten del av befolkningen som har fått tilbud om første og andre vaksinedose. Det er så langt 3 vaksiner som er tilgjengelig i det norske koronavaksinasjonsprogrammet: vaksinene fra BioNTech/Pfizer, Moderna og AstraZeneca (sistnevnte er midlertidig satt på pause). Vi forventer at vaksinen fra Janssen også vil være et viktig tilskudd for at vi når målene med vaksineringsen i denne fasen. Så langt er det sykehjemsbeboere og de aller eldste i samfunnet som har fått tilbud om vaksiner, samt et betydelig antall helsepersonell. Det ser ut som at vaksineringsen har hatt effekt på dødeligheten av covid-19-sykdom og på forekomsten av sykdom blant de aller eldste.

Fase 1b

I denne fasen kan man i større grad vurdere effekten av å justere tiltak som følge av effekten av vaksineringsen. Vår modellering viser tydelig at det å gjøre store lettelsener på tiltak i denne fasen kan få svært alvorlige effekter. For å illustrere dette er det modellert effekten av lette på alle tiltak etter at befolkningen eldre enn 45 år er ferdig vaksinert. Selv når vi legger inn at vaksinene har en svært høy effekt på hindre spredning av virus, vil vi få en betydelig økning i dødelighet med 2000 til 2500 dødsfall i løpet av det neste året. Også belastningen på helsetjenesten vil bli betydelig utfordret. Antall som vil trenge respiratorbehandling vil kunne omfatte ca 1000 til 1400 personer i løpet av et år og antall sykehusinnleggelser vil variere mellom 14.000 og 19.000 i samme periode. Dersom vi legger til grunn en lavere smittereduserende effekt av vaksinen, blir tallene svært mye høyere (8.000 – 12.000 dødsfall). Tilsvarende tall kan ses for behov for respirator behandlinger (869 – 1.111 ved høy smittereduserende effekt av vaksinen) og antall sykehusinnleggelser varierer mellom 11.000 til 14.000 i løpet av ett år, når vi legger til grunn høy smittereduserende effekt av vaksinen.

Det er også viktig å merke seg at tallene for dødelighet, respiratorbehandling og sykehusinnleggelser i løpet av ett år blir noe lavere dersom vi kun benytter mRNA-vaksinene. Denne effekten fremkommer til tross for at det tar lengre tid frem til befolkningen er ferdig vaksinert.

Fase 2

Fase 2 omfatter perioden etter at befolkningen over 18 år har fått tilbud om vaksine. Våre estimater tyder på at vi må ha en betydelig kontroll med smittesituasjonen også i denne fasen. Det er noen forhold som bør vektlegges.

- Hvis den smittereduserende effekten av vaksinen ikke er høy, får vi en betydelig økning i antall døde og antall sykehusinnleggelser også denne perioden. De alvorlige infeksjonene og dødsfallene vi opptrer blant de eldre og risikopopulasjonene som ikke er vaksinert og blant eldre og risikopopulasjonene som ikke har effekt av vaksinen.
- Vi vil kunne oppleve at vaksine-effektene endrer seg i fase 2 fordi vi får en selektiv effekt av vaksineringsen, slik at det selekteres nye virusvarianter der vaksinen er mindre effektiv
- I denne fasen vil vi kunne se effektene av eventuell cellulærimmun kryssbeskyttelse av infeksjon med andre β -coronavirus. Disse forholdene er foreløpig ikke evaluert og de teoriene som foreligger bygger på et svakt kunnskapsgrunnlag. Men vi vet at det gjøres studier som vil kunne belyse dette i større grad når vi nærmer oss fase 2.
- I løpet av kort tid etter at man slipper opp smitteverntiltakene vil aldersgruppen under 18 år (som ikke er vaksinert) bli smittet av viruset. I denne gruppen vil det opptrer sykdom. Omfanget av denne sykdommen er foreløpig ikke estimert. I utgangspunktet er dette en gruppe med lavere insidens av alvorlig akutt sykdom og dødelighet enn i den eldre del av befolkningen. Dersom barn og unge er uvaksinerte, vil det i denne gruppen bli flere med alvorlig akutt sykdom og det vil bli flere tilfeller av MISC, som krever innleggelse ved intensivavdelinger. Det er også rapporter som indikerer at noen unge voksne kan få senfølger med langvarige symptomer etter gjennomgått covid-19-sykdom.

Det er etter vårt syn grunn til å ha stor oppmerksomhet på beredskap mot covid-19 i fase 2. Det bør trolig utvikles en beredskapsplan for denne fasen som i større grad tar hensyn til dynamikken i epidemien, fremtidig vaksineeffekt og epidemiens konsekvenser for barn og unge, når smitteverntiltakene oppheves. Samtidig er det mange usikkerhetsmomenter, og det er viktig å presisere at vi foreløpig har et svakt kunnskapsgrunnlag for å understøtte effektive tiltak i denne fasen.

Det er også grunn til å merke seg at vi ikke vet hvor mange i de yngre aldersgruppene som vil ta imot tilbud om vaksinasjon. Rapportene om alvorlige bivirkninger knyttet til virus-vektorvaksinene vil kunne

svekke tilliten til vaksinasjonsprogrammet og vaksinene. Vi bør merke oss at denne aktuelle rapport på Oppdrag 8 bygger på en forutsetning om at 90 % av befolkningen over 18 år blir vaksinert. Dette kan være en svært optimistisk forutsetning.

Vedlegg

Delleveranse 1: Svar på oppdrag 8 Vaksinasjon – Delleveranse reviderte anbefalinger for geografisk prioritering

(levert 24.02.21)

Svar på Oppdrag 14: Anbefaling av AstraZeneca-vaksinen til eldre fra 65 år

(levert 04.03.21)

Delleveranse 3: Vurderinger rundt forlenget intervall mellom dosene for mRNA-vaksinene fra BioNTech/Pfizer og Moderna

(levert 17.03.21)

Delleveranse 4: Vurderinger rundt anbefaling om kun én dose vaksine til personer som tidligere har gjennomgått covid-19

(levert 17.03.21)

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET
Svar på oppdrag 8 Vaksinasjon –
Delleveranse
reviderte anbefalinger for geografisk
prioritering

24.02.2021



Innhold

Oppdragstekst	3
Folkehelseinstituttets anbefaling og vurdering.....	4
Folkehelseinstituttets anbefaling	4
Folkehelseinstituttets vurderinger	5
Alternativene	7
Null-alternativet – ikke innføre geografisk skjevfordeling	7
To nivåer av skjevfordeling.....	8
En endring av måten vi fordeler vaksinedoser på	9
Hva betyr alternativene for antall vaksinedoser	9
Bakgrunn	11
Struktur.....	11
Bakgrunn for revidert vurdering av dagens anbefaling om vaksinefordeling.....	11
Bakgrunn for dagens anbefaling om vaksinefordeling.....	11
Behov for revidert vurdering.....	11
Definisjon av geografisk skjevfordeling og formål med tiltaket.....	12
Epidemiologiske betraktninger	13
Status for smittesituasjonen i landet	13
Epidemiens utvikling	14
Fremgangsmåte	14
Resultater	15
Belastning på sykehusene	16
Sannsynlighet for ulike scenarier for pandemien forløp	17
Vaksinasjon.....	18
Status for vaksinasjon.....	18
Forsyningskjeden.....	18
Vaksineleveranser fremover	18
Vaksineringsscenario.....	19
Beregninger for en mer beskjeden geografisk prioritering.....	20
Fordeling etter smittetrykk	20
Regnestykke	20

Begrensninger	21
Resultater	21
Konklusjon	22
Matematisk modellering av effekt av geografisk prioritering.....	23
Tidligere matematisk modell.....	23
Begrensninger.....	23
Oppdatert matematisk modell.....	23
Resultater for prioritering av vaksiner til Oslo og Oslo/Viken-området	24
Begrensninger.....	28
Erfaringer fra andre land	29
Juridiske vurderinger	29
Utfordringer ved gjennomføring av geografisk prioritering.....	30
Hvem skal avgi og hvem skal få doser?	30
Kriterier for beslutning	31
Antatt effekt av tiltaket	32
Distribusjon av de ulike vaksinene	32
Kommunikasjon	33
Vedlegg 1 Effekt av de godkjente vaksinene.....	34
Effekt mot sykdom og smittespredning	34
Varighet av beskyttelse etter vaksinasjon.....	34
Effekten av de godkjente vaksinene mot nye virusvarianter	35
Behov for ikke-medikamentelle smitteverntiltak etter vaksinasjon	35

Oppdragstekst

Det vises til tidligere leveranser om vaksinasjon. Det skal legges til grunn at den voksne befolkningen skal tilbys vaksine gratis jf. Prop 1 S Tillegg 1 (2020-2021), gitt godkjenningene og anbefalingene som blir gitt for de ulike vaksinene. Vaksineringsen er nå i gang. HOD ber FHI, i samarbeid med Helsedirektoratet, om å legge ulike scenarier for pandemiens utvikling til grunn jf. Prop 79 (2020-2021), og at det gjøres oppdaterte vurderinger om vaksinestrategier hvor målene om å ivareta helse, redusere forstyrrelser og beskytte økonomien legges til grunn.

Det skal legges til grunn at vaksinasjon vil ha effekt på smittespredning. Selv om det er begrenset kunnskap om dette for vaksiner som er godkjent til bruk, viser foreløpig resultater at vaksiner har slik effekt. For nye vaksiner som ikke er godkjent vil slik informasjon først komme senere. Det foreslås derfor at analysene tar utgangspunkt i ulike scenarier for smittereduserende effekt for de ulike vaksinene, for å kunne modellere strategier som bidrar til en raskere gjenåpning av samfunnet. Dersom det er aktuelle strategier for vaksiner som skiller seg fra hverandre med hensyn til i hvor stor grad smitteverntiltak kan oppheves og når, bør det synliggjøres. I kommunikasjon er det viktig å være tydelig på at ny informasjon om at vaksinenes effekt på smittespredning vil kunne påvirke vaksinasjonsrekkefølgen, og hvilke grupper som vil bli prioritert.

Regjeringen har besluttet at hovedprioriteten i vaksinearbeidet er tidlig vaksinerings av hele befolkningen. Det er besluttet at koronavaksinasjonsprogrammet har som mål å ivareta helse, redusere forstyrrelser i samfunnet og beskytte økonomien. Det er gitt tilslutning til en dynamisk prioritering tilpasset smittesituasjonen og ny kunnskap om vaksinene.

Strategien skal videreutvikles med tanke på å synliggjøre hvordan den bidrar til de samlede målene. Dette blir i økende grad mulig og relevant når de med høyest risiko for alvorlig sykdom og død er vaksinert.

Oppdrag og deloppdrag

Vi ber FHI levere analyser om pandemiens utvikling, med scenarier der ulik smittereduserende effekt av vaksinene er estimert i analyser som inkluderer matematisk modellering. Slike analyser bes levert som delleveranser knyttet til revisjon av regjeringens strategi og beredskapsplan med frist 18. februar.

Vi ber videre at det gjøres vurderinger gitt ulike forutsetninger for levering av vaksine og for ulike forutsetninger for utvikling i smittespredningen jf. scenarioene.

Vi viser til at Helsedirektoratet har igangsatt arbeid i forbindelse med vurdering knyttet til strategier og valg av tiltak som tar oss ut av pandemien gjennom 2021 og at oppdraget må sees i sammenheng med dette.

Fristen for det endelige oppdraget settes til 16. mars.

Folkehelseinstituttets anbefaling og vurdering

Folkehelseinstituttets anbefaling

I svaret på dette deloppdraget drøfter Folkehelseinstituttet spørsmålet om hvorvidt vaksiner bør skjevfordeles geografisk. Vi vurderer enkelte sider ved slik skjevfordeling, og særlig betydningen det kan ha for antall infeksjoner, dødsfall og innleggelser ved økt smittespredning i tiden framover. Vi presenterer fordeler og ulemper ved å skjevfordele geografisk etter smittetrykk, og mulige tilnærminger hvis man skulle velge slik skjevfordeling. Vi vil understreke at det er argumenter for og mot geografisk skjevfordeling av vaksiner, og reelle dilemmaer knyttet til å velge om man skal skjevfordele vaksiner geografisk eller ikke.

Den aktuelle epidemiologiske situasjonen bærer preg av at enkelte områder i landet over lenger tid har hatt høyt smittetrykk på tross av strenge og målrettede smitteverntiltak. Etter en periode med strenge tiltak nasjonalt og nedgang i antall nye meldte smittede har nedgangen flatet ut og det kan være tegn til ny økning den siste uken. Det er nylig innført enkelte lettelser i tiltak, men samtidig er det strammet inn på andre områder. Det er betydelig usikkerhet om hvilken rolle den raske økningen i forekomst av nye virusvarianter – og spesielt den såkalt engelske virusvarianten - vil spille for smittesituasjonen de kommende ukene og månedene. Oslo har nå igjen stigende smittetall, og en raskt økende andel av sekvenserte virus er av den engelske varianten som sannsynligvis er mer smittsom. Det undersøkes om varianten er forbundet med mer alvorlig sykdomsforløp. Den epidemiologiske situasjonen er derfor usikker, på tross av forholdsvis lav insidens nasjonalt, og særlig hvis man sammenligner med andre land i Europa.

Både matematisk modellering på fylkesnivå og enklere beregninger på kommunenivå viser at en geografisk skjevfordeling til områder med høyt smittetrykk over tid sannsynligvis kan gi netto helsegevinster i form av å redusere antall infeksjoner, sykehusinnlegger og dødsfall nasjonalt. Gevinsten er liten når reproduksjonstallet R er forholdsvis lavt (i den matematiske modelleringen mellom 0,8 og 1), men øker ved økt smittespredning (modellert med en R mellom 1,1 og 1,3). Gevinsten vil også øke dersom nye varianter viser seg å gi større andel sykehusinnleggelser og dødsfall.

Det er usikkerhet knyttet til den videre utviklingen av epidemien, men utfra en smittevernfarelig vurdering er det grunn til å vektlegge risikoen for økt smittespredning som grunnlag for en anbefaling om geografisk skjevfordeling. I sum mener FHI at det er flere argumenter som taler for en geografisk målretting av fordeling av vaksiner for en periode, og Folkehelseinstituttet anbefaler derfor en endring av vaksinestrategien som reflekterer dette.

Det neste spørsmålet er omfanget av en slik skjevfordeling. Gitt usikkerhetene i modelleringene og problemene en skjevfordeling skaper for områder av landet som da får færre vaksiner, mener Folkehelseinstituttet at en mer beskjeden skjevfordeling kan være en løsning. En slik løsning vil gi større usikkerhet om effekten av dette tiltaket på reduksjon i antall dødsfall og sykehusinnleggelser. I vurderingen nedenfor er det et forslag om å fordele 20 % ekstra til områdene som bør få mer, og fordele reduksjonen best mulig på øvrige kommuner slik at mange kommuner får litt mindre, mens noen får med vedvarende høyt smittetrykk og innleggelser får mer. Hvis det besluttet at dette skal innføres, kan Folkehelseinstituttet detaljere en slik løsning ytterligere. Utvelgelsen av kommuner og eventuelt bydeler, må basere seg på langvarig høyt smittetrykk, og vi viser til forslag i dette dokumentet om hvordan man eventuelt kan foreta denne utvelgelsen og hvor langvarig skjevfordelingen bør være. Det er en mulighet å skjevfordele mer av enkelte vaksiner enn andre. Også dette er beskrevet i siste kapittel i dette dokumentet.

Denne delbesvarelsen må ses i lys av at Folkehelseinstituttet og samarbeidspartnere skal levere et større oppdrag om revurderinger av vaksinasjonsstrategien, hvor vi også skal si mer om de andre målsettingene ved koronavaksinasjonsprogrammet. Vi vil i dette arbeidet se på andre epidemiologiske sider ved koronavaksinasjonsprogrammet.

I denne oppdragsbesvarelsen har vi i tillegg til å drøfte spørsmålet om geografisk skjevfordeling av vaksiner, tatt med en foreløpig vurdering av en endring av fordelingen fra å være rent risikogruppebasert (fordeling etter antall i kommunen over 64 år) til å være befolkningsbasert (fordeling etter antall innbyggere). Slike justeringer av fordelingen knytter seg til faser i vaksinasjonen og de samlede delmålene i vaksinasjonsstrategien. De er uavhengige av spørsmålet om skjevfordeling av vaksiner etter smittetrykk. Grunnen til at dette er tatt med er at en slik endring vil bidra til å gi flere doser til kommuner med en større andel yngre innbyggere (under 65 år) og med større befolkningstetthet, som i Oslo og andre større byer. Vi skal de nærmeste ukene se mer på en slik endring, fordeler og ulemper og hvilke konsekvenser dette vil ha for fordeling til kommuner i Norge.

Folkehelseinstituttets vurderinger

Hovedmålet for vaksineringsstrategien er, i prioritert rekkefølge, å redusere risiko for død, redusere risiko for alvorlig sykdom, opprettholde essensielle tjenester og kritisk infrastruktur, beskytte sysselsettingen og økonomien, og å gjenåpne samfunnet. FHI anbefalte i desember 2020 en strategi som regjeringen så vedtok, med jevn fordeling av vaksiner til hele Norge basert på antall innbyggere ≥ 65 år i hver kommune, der det primære målet var å få vaksinert gruppene med høyest risiko for alvorlig sykdom og død og helsepersonell så raskt som mulig. I anbefalingene diskuterte FHI også en mulig geografisk skjevfordeling, dersom smittetrykket er ujevnt fordelt. Siden den gang har smittesituasjonen endret seg og de eldste aldersgruppene er vaksinert.

Nasjonalt har det vært en nedgang i meldte tilfeller og sykehusinnleggelser siden nyttår, med en utflating de siste ukene, og en stigning i antall smittede i uke 7. Stigningen er hovedsakelig i Oslo. Gjennomsnittlig reproduksjonstall (R) nasjonalt har de siste ukene ligget på 0,9. Det er en økende andel påviste tilfeller av nye og mer smittsomme virusvarianter. Andelen med engelsk variant har vært sterkt økende i Oslo de siste ukene, og dominerer nå i de pågående utbruddene. Mange av disse utbruddene har spredt seg raskt. Folkehelseinstituttet anser smittesituasjonen i Norge som usikker i ukene framover, spesielt på grunn av den mulige effekten av de mer smittsomme virusvariantene.

Overvåkning av pandemien viser at noen deler av landet i mange måneder har hatt høyere insidens av covid-19-infeksjon og sykehusinnleggelser, samt flere dødsfall enn resten av landet. Spesielt gjelder dette Oslo-regionen, og særlig Oslo kommune. Innad i Oslo er det spesielt noen bydeler som det siste halvåret har hatt betydelig høyere dødelighet og høyere antall sykehusinnleggelser, i tillegg til at gjennomsnittsalder hos de sykehusinnlagte er lavere sammenliknet med andre områder i landet. Disse forskjellene antas å vedvare, og kan forverres av varianter med økt smittsomhet. Det har vært innført strenge tiltak i Oslo over tid, og målrettede tiltak i de berørte bydelene i Oslo. Disse har hatt effekt, men mindre enn ønsket. Et høyt smittetrykk i Oslo påvirker også epidemien i resten av landet.

Det vurderes som sannsynlig at vi også fremover vil oppleve at det er store geografiske forskjeller i smittesituasjonen ulike steder i landet. Vi vurderer at det er sannsynlig at de områdene som så langt over tid har hatt det høyeste smittetrykket også fremover vil ha størst utfordringer med å holde smittetrykket nede. Situasjonen kan forverres når varianter med økt smittsomhet får økt utbredelse. Det er sannsynlig at nye og mer smittsomme virusvarianter i løpet av uker vil bli de dominerende variantene. I områder som over tid har hatt utfordringer med å holde smitten nede på tross av strenge tiltak, vil de mere smittsomme virusvariantene kunne føre til utfordringer med å holde epidemien under kontroll. En rekke kommuner som tidligere har hatt utbrudd som de har fått under kontroll ser

også ut til å klare dette med de nye virusvariantene, men her er det fortsatt behov for å få mer erfaring. Noen områder av landet har nå også opplevd høyt tiltakstrykk over lengre tid, og det er risiko for tiltakstrøtthet.

Vaksinasjon vil kunne ha en betydelig effekt mot covid-19-sykdom på individnivå, og en prioritering av de med størst risiko for å bli smittet, jfr geografiske forskjeller i smittetrykk i Norge, vil gi de som er mest utsatt for smitte bedre beskyttelse. Vi vet imidlertid ikke sikkert hvordan en økning av vaksineringsstempoet i de hardest belastede områdene vil slå ut, og modellene som forsøker å gi prognoser er ikke finmasket nok til å kunne gi svar på bydelsnivå. Det er nødvendig å vurdere sannsynligheten for en gevinst av en geografisk skjevfordeling opp mot eventuelle ulemper.

Matematisk modellering av hvilke effekter man kan oppnå ved å endre vaksineringsstrategien er utfordrende, og har en rekke begrensninger. En av begrensningene i modelleringen som er gjort er at man ikke får modellert med mindre geografiske enheter enn fylke. Det er lagt inn en konstant forskjell i smittetrykk mellom Oslo og resten av landet ved at smittetrykket i Oslo holdes konstant høyere gjennom hele perioden det er modellert for. Det er lagt inn en forutsetning om at en økning i insidens vil være jevnt fordelt i hele landet, hvilket er lite sannsynlig utfra de erfaringene vi har med epidemien så langt. Videre er effekten av en økning i smittsomhet av nye varianter forenklet, ettersom det i modellen antas at all økning i smittsomhet kommer 1. april og ikke gradvis. Antagelser og endringer i en eller flere av variablene i modellene kan endre den analytiske tilnærmingen og resultatene vesentlig. I de matematiske modellene blir ikke en økt smittsomhet av nye virusvarianter kompensert ved å øke smitteverntiltak, dvs. at effekten av virusets økte spredningsevne i modellene får utvikle seg "fritt" fra 1. april og ut 2021. Dette er et usannsynlig scenario, og vurderingen av den epidemiologiske situasjonen nå og utviklingen av smittesituasjonen fremover blir viktig for konklusjonene om geografisk skjevfordeling.

Våre matematiske modeller peker på at en geografisk skjevfordeling av vaksiner til Oslo vil føre til flere sparte liv på nasjonalt nivå; dvs. at antall sparte liv i Oslo (på grunn av ekstra tilførte vaksinedoser) vil være flere enn antall tapte liv i kommunene utenfor Oslo (på grunn av tap av vaksinedoser). Tilsvarende gjelder for antall infeksjoner og sykehusinnleggelser, og effekten er naturlig nok større her enn på antall dødsfall. Forskjellene er små når modellene tar utgangspunkt i at dagens smittetrykk holder seg omtrent konstant fremover, men blir ganske store dersom vi estimerer at nye virusvarianter fører til større spredning av viruset. I den praktiske tilnærmingen til en eventuell geografisk skjevfordeling av vaksiner må man i tillegg til Oslo, også forholde seg til andre kommuner med tilsvarende høyt smittetrykk.

Vi har også gjort beregninger og veldig enkel framskrivning av en forventet effekt av skjevfordeling basert på den epidemiologiske situasjonen i landet de siste 6 månedene. Denne beregningen har også mange begrensninger. Det er lagt inn ulike scenarier for epidemiens størrelse, men dette er ikke beregnet utfra en estimert R. Det er ikke tatt hensyn til indirekte effekter av vaksinasjon. Vi har i disse beregningene tatt utgangspunkt i kommunenivå, og for Oslo bydelsnivå, og sett på innlegglesinsidens de siste 6 måneder i relevante aldersgrupper. Vi har tatt utgangspunkt i en modell som deler kommuner/bydeler inn i høyinsidenskommuner/bydeler og lavinsidenskommuner/bydeler og sett på reduksjon av den samlede innlegglesinsidensen gitt skjevfordeling. Disse beregningene viser at vi vil få en gevinst i form av reduksjon i antall innleggelser dersom vi skjevfordeler vaksinedoser til fire kommuner nær Oslo og de seks bydelene i Oslo som gjennom de seks siste månedene har hatt høyest smittetrykk.

Vaksinasjon av risikogrupper og helsepersonell innebærer bruk av både mRNA-vaksiner og virusvektor-vaksiner. Av praktiske årsaker vil en eventuell geografisk skjevfordeling av AstraZeneca-vaksinen tidligst

være mulig fra uke 10, og fra uke 11 for mRNA-vaksinene. Dette skyldes at en stor andel av dosene er satt av til dose 2 og at det tar tid å endre vaksinelogistikken. Ifølge vaksinasjonskalenderen som beskriver hvor mange vaksinedoser vi vil kunne få til Norge i løpet av de neste månedene vil alle ≥ 65 år ha fått første dose vaksine i midten av april. Det betyr at vi sannsynligvis vil ha størst gevinst av å realisere geografisk skjevfordeling raskt.

Dersom det besluttes å gjøre en geografisk skjevfordeling, bør etiske og juridiske aspekter ved dette også avklares. Her må individuelle effekter av vaksinasjon ses opp mot samfunnseffekter. Videre må prioritering i vaksinekøen ta hensyn til både retten til helsehjelp (beskyttelse mot individuell risiko for å dø og få alvorlig sykdom) og retten til smittevernhjelp (beskyttelse mot risikoen for å smittes av en allmenfarlig smittsom sykdom).

Alternativene

En eventuell geografisk skjevfordeling må basere seg på en samlet vurdering. Vi ser her på ulike hovedalternativer som kan vurderes.

Null-alternativet – ikke innføre geografisk skjevfordeling

Det er flere fordeler ved å ikke innføre en geografisk skjevfordeling. Først og fremst, og som poengteres flere ganger gjennom dette dokumentet, så slipper man da å redusere antall doser mange som landets kommuner ellers ville fått. Vaksiner er definert som helsehjelp, og det er et innarbeidet likhetsprinsipp at alle i landet skal ha lik tilgang på helsehjelp. Likevel er det slik at antall vaksinedoser er begrenset, og ikke alle kan få tilbud om denne helsehjelpen samtidig. De med størst risiko for alvorlig sykdom og død har derfor vært prioritert, uavhengig av smittetrykket der de bor. På den annen side kan man velge å vurdere fordeling utfra hvem som har størst risiko for å bli smittet, og dermed prioritere de som utfra bosted har størst smitterisiko. Vaksiner er også et smitteverntiltak, og derfor er det i tråd med prinsipper om rettferdighet å gi et større tilbud av dette til områder med mer smitte.

Videre vil et null-alternativ unngå den vanskelige debatten om hvor man skal sette grensen for hvem som skal få mer. Dette er ikke en enkel grense å sette ettersom smittetrykket ofte fordeler seg som et kontinuum, selv om noen bydeler i Oslo og enkelte kommuner utenfor Oslo har hatt et høyt smittetrykk over tid. Samtidig har vi sett at det i løpet av få uker kan endre seg og at områder som tidligere har hatt lite smitte kan få høy insidens, slik vi ser i Agder i disse dager. Oftest har dette blitt håndtert raskt og området har etter en tid igjen oppnådd lav insidens, slik vi har sett i blant annet Bergen og Trondheim.

Å bygge videre på den fordelingen og logistikken som vaksinasjonsprogrammet allerede har bygget opp, er også en fordel.

Null-alternativet bør også vurderes i lys av at vi i løpet av én til to måneder regner med å få en betydelig økt mengde vaksiner. I en slik situasjon vil det være mindre behov for å prioritere i forhold til lokalt smittetrykk.

På den andre siden er det ulemper ved å ikke innføre en geografisk skjevfordeling. Særlig er dette knyttet til at vi kan få en forverring av smittesituasjonen, og da spesielt hvis man får en spredning av mer smittsomme varianter. Spredningen av den engelske varianten øker nå betydelig i Oslo. I en slik situasjon kan de områdene som allerede er hardest rammet, nok en gang få den største byrden. Overvåkningsdata og framskrivning av disse, samt resultater fra matematisk modellering, viser at det kan være helsegevinst i å endre fordelingsnøkkel. Å ikke gjøre det vil dermed kunne føre til ekstra innleggelser og dødsfall. Nye varianter kan føre til en ny bølge i Oslo og andre steder i landet med vedvarende høye smittetall, og antall innleggelser kan øke på nytt i de aldersgruppene som ikke er

vaksinert. I en slik situasjon vil vaksinasjon kunne gi en helsegevinst ved å beskytte befolkningen med størst risiko for å bli smittet.

To nivåer av skjevfordeling

En betydelig skjevfordeling (basert på matematisk modellering)

Hvis vi tar utgangspunkt i den matematiske modelleringen som beskrives i dette dokumentet, ser man at man får en positiv effekt ved en betydelig skjevfordeling til Oslo. I modellene har man lagt til grunn at man først gir Oslo sine pro rata-andeler og deretter fordeler 20% av øvrige doser til Oslo. Dette vil si en skjevfordeling hvor Oslo får cirka tre ganger så mange doser (Oslo får pro rata i underkant av 10 % av dosene, og skal da i tillegg få 20 % av de siste 90 %).

Dette vil gi en betydelig skjevfordeling, som vil medføre at leveransen til områder utenfor Oslo reduseres, og at enkelte kommuner ikke vil få vaksine-doser hver uke.

Effektene som de matematiske modellene beregner, er relativt beskjedne, men i praksis vil dette kunne ha positive konsekvenser, ved at et stort antall personer i risikogruppene i Oslo vil få vaksine tidligere enn ellers. Hvis man i tillegg legger til en mulighet for en betydelig skjevfordeling internt i Oslo, vil man raskt kunne få vaksinert alle risikogrupper i Oslos mest belastede bydeler. Gitt at man oppnår en rask vaksinering av store deler av risikogruppene i Oslos belastede bydeler, vil det være naturlig å ta ned denne skjevfordelingen så snart dette er gjennomført.

En konsekvens av en betydelig skjevfordeling til Oslo er at det er ikke hele Oslo, men enkelte bydeler som har et særlig høyt smittetrykk over tid. Det kan bli vanskelig å fordele en så stor økning i antall vaksinedoser til bare deler av byen. Hvis vaksinedosene fordeles til hele byen, vil det bety at områder av Oslo som ikke har eller har hatt en spesielt høy smitte også vil få en betydelig økning i vaksinasjonstempoet.

Selv om de matematiske modellene har vist effekt basert på de utvalgte prosentandelene, er det likevel viktig å understreke at man ikke nødvendigvis må gjennomføre en skjevfordeling akkurat slik det er gjort i modellene.

En mer beskjeden skjevfordeling (basert på enkel prosentvis skjevfordeling)

Et mer beskjedent alternativ er å fordele en gitt prosent flere vaksinedoser til de kommunene som går over en satt terskelverdi (se detaljer om dette i kapittelet om utfordringer ved den praktiske gjennomføringen av en eventuell skjevfordeling). Dette er ikke et enkelt regnestykke, men man må ta et valg for hvor stor andel man skal ta fra andre deler av landet for å fordele til de områdene med vedvarende høyt smittepress. Tankegangen i denne modellen er i større grad å gjøre en relativt sett beskjeden økt fordeling til de kommunene med høyt smittepress over lengre tid, og fortsette denne skjevfordelingen over tid for å raskere beskytte en større andel av risikogruppene i de mest utsatte områdene. Samtidig vil dette gi en beskjeden belastning (i form av noe færre vaksinedoser) på de områdene av landet som er under den terskelverdien som settes.

For å eksemplifisere:

- Basert på en terskelverdi på flere enn 50 innleggelser per 100 000 innbyggere i ukene 34 til 4, vil det gi et økt antall vaksinedoser til Oslo-bydelene Stovner, Grorud, Bjerke, Alna, Gamle Oslo og Søndre Nordstrand samt kommunene Lørenskog, Sarpsborg, Fredrikstad og Moss. Eksempelet baserer seg på at man skal skjevfordele frem til alle over 45 år er vaksinert, samtidig som man antar at alle 75 år eller eldre er vaksinert når skjevfordelingen settes i gang. Til sammen hadde de 30 % av alle innleggelser i landet i denne aldersgruppa.

- En mulig anbefaling kan derfor være at Oslo-bydelene Stovner, Grorud, Bjerke, Alna, Gamle Oslo og Søndre Nordstrand samt kommunene Lørenskog, Sarpsborg, Fredrikstad og Moss tildeles 20 % flere doser som skal gis til nye vaksiner for perioden 15. mars – 15. juni. Dosene hentes fra en reduksjon i tildelingene på 3 % til hver av de 330 kommuner/bydeler som har hatt fire eller færre innleggelser siste halvår. Dette betyr at noen kommuner verken får flere eller færre doser.

Det er viktig å bemerke at det ikke vil være mulig å fordele disse små prosentene jevnt til alle kommuner gitt begrensninger i hvordan dosene distribueres og minstepakninger for de ulike vaksinene.

En slik beskjeden skjevfordeling bør for Oslos del følges av føringer om å bruke de ekstra dosene i de mest belastede bydelene, altså en intern skjevfordeling i kommunen.

En endring av måten vi fordeler vaksinedoser på

I tillegg til null-alternativet og de to nivåene av skjevfordeling, kan en endring av måten doser fordeles på medføre en økning av doser til Oslo og andre kommuner med en yngre befolkning. Dette er aktuelt uavhengig av spørsmålet om geografisk skjevfordeling og FHI vil ta standpunkt til en eventuell slik justering i løpet av kort tid. Nå fordeles dosene nasjonalt etter antall personer over 64 år i den enkelte kommune. Dette har vært en naturlig følge av vaksinasjonsprogrammets mål om å redusere død og alvorlig forløp først. Dette medfører imidlertid at en del av de større bykommunene, og særlig Oslo, får en mindre andel av dosene enn hvis man beregnet ut fra folketallet som helhet. For Oslos del får de nå 9,2 % av alle doser som fordeles, mens de har 12,9 % av landets innbyggere.

Nå som vi kommer nedover i prioriteringsrekkefølgen vil befolkningsaspektet ved vaksineringsen få økt betydning. Planen har vært å oppdatere fordelingsnøkkelen til å inkludere de gruppene vi vaksinerer. Hvis man fremskynder og forenkler ved å endre til fordeling etter samlet folketall (ikke bare folketall i målgruppene) vil det medføre flere doser til Oslo. Det vil også slå tilsvarende ut for en del andre større bykommuner, som ikke nødvendigvis har hatt høyt smittetrykk over tid. Det vil samtidig medføre en reduksjon i antall doser for andre områder. Det fins også andre argumenter for å gi mer til bykommuner med en yngre befolkning. Blant annet har byene oftere flere fastlege-gjestepasienter, og mange steder er det fastlegene som vaksinerer sine listeinnbyggere. Det er også slik at mer smittsomme varianter vil kunne få større betydning der folk bor tett. FHI vil vurdere slike forhold de nærmeste ukene som del av svaret på hele oppdraget. Det er sannsynligvis ikke alle større bykommuner som også har hatt vedvarende høyt smittetrykk som vil få et høyere antall doser ved en slik endret fordelingsnøkkel. En slik endret fordelingsnøkkel må begrunnes i hvilken fase vaksinasjonsprogrammet befinner seg i, og de samlede målene for koronavaksinasjonsprogrammet.

Endringen i måten vaksinene fordeles på er uavhengig av spørsmålet om geografisk skjevfordeling etter smittetrykk, men vil for Oslo og noen av kommunene med vedvarende høyt smittetrykk kunne bidra til en samlet økning i andel vaksiner.

Hva betyr alternativene for antall vaksinedoser

Som en illustrasjon på hvordan de ulike alternativene slår ut for Oslo i mars 2021 kan følgende tall settes opp (det er kun tatt hensyn til dose 1, slik at tallene her er ikke gir det fulle bildet, men en indikasjon på størrelsesordenen):

Estimert ut fra at det forventes opp til 663.000 doser i **mars**, og Oslo med nåværende fordeling får 9,2 % av dosene (=cirka 61.000 doser):

1. En betydelig skjevfordeling - Oslo får mer basert på å ta 20 % «fra resten av Norge» = 120.400 ekstra doser

2. En beskjedden skjevfordeling - Oslo får 20 % mer enn de får etter dagens fordelingsnøkkel = 12.200 ekstra doser
3. En endring i fordelingsmåten - Oslo får mer basert på folketall (12,9 %), totalt = cirka 85.500 doser, som utgjør 24.500 ekstra doser.

Bakgrunn

Struktur

I dette oppdraget vurderes det om en geografisk skjevfordeling av vaksinedoser kan være fordelaktig for å begrense pandemiens konsekvenser. Ulike betraktninger og analyser vil ligge til grunn for en helhetlig vurdering og anbefaling. Oppdragsbesvarelsen vil først beskrive bakgrunnen for dagens anbefalinger. Deretter beskrives det den epidemiologiske situasjonen, inklusive langvarige geografiske forskjeller, og det utredes ulike scenarier for pandemiens videre forløp på nasjonalt nivå. I tillegg redegjøres det for Folkehelseinstituttets vaksineringsstrategi og modelleringen av vaksinenes effekt og prognoser for hvordan en skjevfordeling av doser vil kunne påvirke dødelighet, antall sykehusinnleggelser, og pandemiens videre forløp. Vi forklarer også begrensninger og premisene av slike modeller. Oppdragsbesvarelsen vurderer deretter juridiske spørsmål tilknyttet en mulig geografisk prioritering, og beskriver hvilke praktiske implikasjoner en skjevfordeling av vaksinedoser vil ha for vaksinedistribusjonen, og hvordan en slik tilnærming kunne blitt implementert i praksis. En skjevfordeling til Oslo brukes gjennomgående som eksempel for en slik skjevfordeling siden dette er det mest nærliggende området å prioritere. Dersom det blir vedtatt å foreta geografisk implementering bør også andre områder med tilsvarende smittepress over tid vurderes prioritert.

Bakgrunn for revidert vurdering av dagens anbefaling om vaksinefordeling

Bakgrunn for dagens anbefaling om vaksinefordeling

I *Folkehelseinstituttets foreløpige anbefalinger om vaksinasjon mot covid-19 og om prioritering av covid-19-vaksiner, versjon 2*, datert 15. desember 2020 konkluderer FHI med å anbefale en lik fordeling av vaksiner til hele Norge, der det primære målet er å få vaksinert risikogrupper og helsepersonell så raskt som mulig. I anbefalingene diskuteres det også en mulig geografisk skjevfordeling, dersom smittetrykket er ujevnt fordelt. Matematiske modelleringer og samfunnsøkonomiske beregninger understøttet at et slikt tiltak kunne være fordelaktig i noen sammenhenger. Tilsvarende ble geografisk skjevfordeling av vaksiner nevnt som mulig virkemiddel av ekspertgruppen som ga råd om det etiske grunnlaget for prioritering.

Risikoen for et alvorlig eller dødelig sykdomsforløp er avhengig av både risikoen for å bli smittet og den underliggende risikoen hos den enkelte for et alvorlig forløp. Gitt at alder er den klart største risikofaktoren for alvorlig sykdomsforløp og at smitte har oppstått mange steder i Norge, har Folkehelseinstituttet initialt anbefalt at risikogruppene prioriteres for vaksinasjon uavhengig av smittenivået i bostedskommunen. Folkehelseinstituttet har i tillegg anbefalt en fortløpende vaksineringsprogram av helsepersonell i både primær- og spesialisthelsetjenesten, da det er vanskelig å forutsi utbrudd og raske endringer i smittesituasjonen, samt at beredskap for håndtering av smittesporing og sykdomstilfeller er nødvendig både lokalt og regionalt.

Den norske tilnærmingen tilsvarer strategier som andre nordiske og europeiske land har lagt til grunn i deres vaksinasjonsprogrammer mot covid-19. Regjeringen sluttet seg til Folkehelseinstituttets anbefalinger om vaksineringsstrategi med en jevn fordeling av vaksinedoser nasjonalt for å få vaksinert risikogrupper og helsepersonell raskest mulig.

Behov for revidert vurdering

Folkehelseinstituttet har tidligere vurdert grunnlag for geografisk prioritering og har revurdert strategien i oppdrag *Statsbudsjettet 2020, tillegg 21* fra Helse- og omsorgsdepartementet som ble levert den 14. januar 2021.

Bakgrunnen for en revidert vurdering nå er flerdelt. Smittesituasjonen har endret seg siden forrige vurdering i desember 2020, både nasjonalt og regionalt. Det ser ut til at de generelle

smitteverntiltakene har hatt god effekt, men tiltaksbyrden har vært og er høy. Noen regioner har hatt høyt smittetrykk og høy sykdomsbyrde gjennom store deler av pandemien på tross av strenge tiltak. I tillegg er virusvarianter med antatt større spredningspotensial påvist i Norge. De fleste sykehjemsbeboere har fått to doser med vaksine, og de fleste over 85 år er vaksinert med første dose. Disse faktorene vil påvirke de analysene og vurderingene som ligger til grunn for anbefaling av strategi.

Vi presenterer en revidert vurdering basert på dagens smittesituasjon, overvåkingsdata på kommune- og fylkesnivå de siste månedene og resultater fra nye matematiske modelleringer. Vi besvarer dette som en delleveranse til oppdrag 8 som ber om at det gjøres oppdaterte vurderinger om vaksinestrategier hvor målene om å redusere risikoen før død og alvorlig sykdom, opprettholde essensielle tjenester, beskytte sysselsettingen og økonomien og gjenåpne samfunnet.

Definisjon av geografisk skjevfordeling og formål med tiltaket

Det er imidlertid viktig å peke på at geografisk skjevfordeling ikke er et entydig begrep. Dreier det seg om skjevfordeling til én region eller flere regioner? Og hvis det skal skjevfordeles til en eller flere regioner, hva skal være de "avgivende" regioner. Skal det være alle andre regioner, fylker, kommuner i Norge, eller skal dette være differensiert ved at det kun er kommuner med lite smitte over en tidsperiode som skal avgi "sine" vaksinedoser?

Det kan være fornuftig å skille to forskjellige måter å rette vaksinen mot der smitten er størst:

- En geografisk vaksinerings av områder med **høyt smittepress over tid**, spesielt i områder med høy befolkningstetthet.
- En geografisk vaksinerings som respons på **akutt forverring av smittesituasjonen** i enkeltregioner (reaktiv vaksinasjon).

Det sistnevnte er lite aktuelt fordi effekten av et slikt tiltak rundt et avgrenset og forbigående utbrudd først vil være optimalt når utbruddet er over.

Formålet med geografisk skjevfordeling av vaksinedoser må ses i sammenheng med de ulike strategiene. Etter regjeringens langtidsstrategi av 14. desember er målet at smittespredningen til enhver tid skal være under kontroll slik at smitten er håndterbar og ikke overskrider kapasiteten i helse- og omsorgstjenesten og kommunehelsetjenesten, herunder kapasiteten til testing, isolering, smitteoppsporing og karantene. Håndteringen av pandemien skal ivareta helse, redusere forstyrrelser i samfunnet og beskytte økonomien. For å oppnå dette må strategien være dynamisk, og tiltakene må justeres i tråd med utviklingen av både pandemien og kunnskapen. Ved justering av tiltakene er det nødvendig med en gjennomtenkt risikovurdering for å balansere fordeler og mulige ulemper.

Vaksinasjonsprogrammets strategi som regjeringen vedtok, har totalt fem mål som er rangert. Disse er kompatible med regjeringens overordnede mål for håndteringen av pandemien men er litt mer utdypende. Målene er:

1. Redusere risiko for død
2. Redusere risiko for alvorlig sykdom
3. Opprettholde essensielle tjenester og kritisk infrastruktur
4. Beskytte sysselsettingen og økonomien
5. Gjenåpne samfunnet

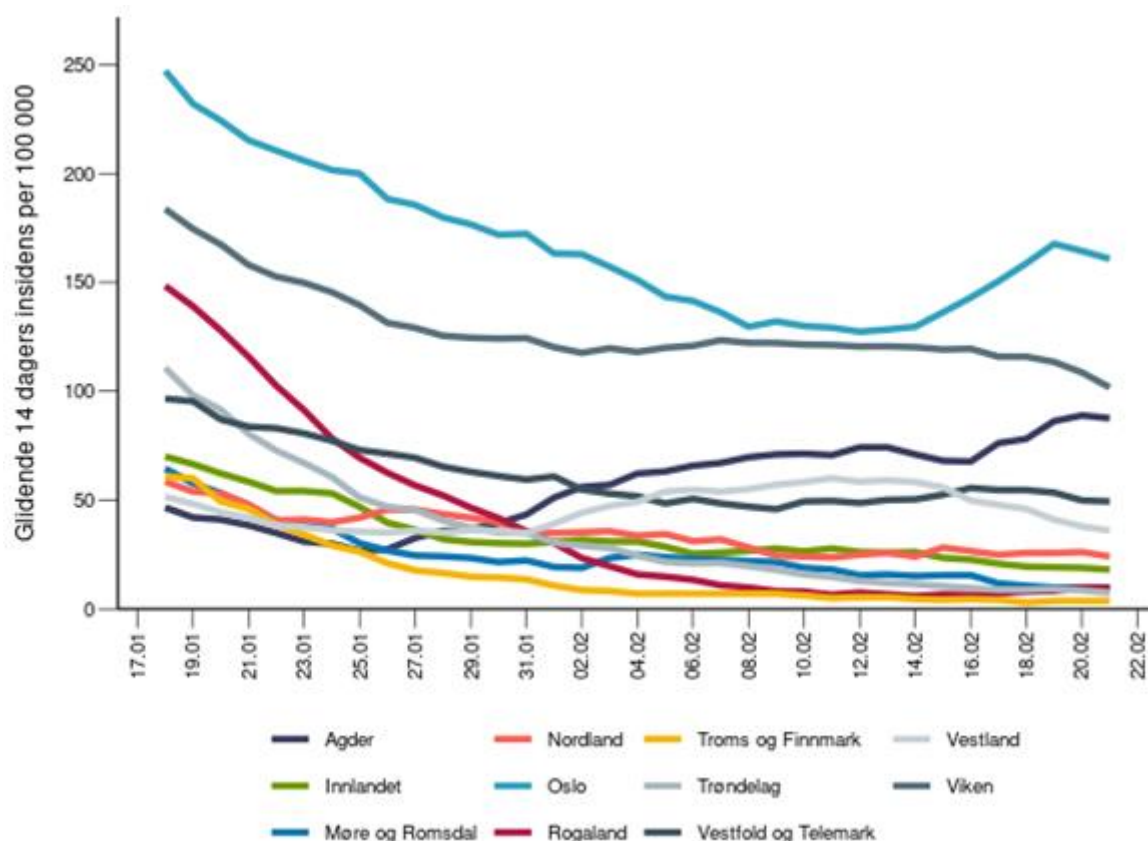
Prioriteringsrekkefølgen for vaksinasjon, både mellom grupper og geografiske områder, må bidra til å oppfylle disse målene.

I koronavaksinasjonsprogrammet har man så langt latt effekter på rene helseutfall være det viktigste argumentet for en eventuell endring av strategien. I denne sammenheng har dødsfall og sparte leveår vært tillagt avgjørende vekt. Man har i mindre grad vektlagt effekter som påvirker generell sykdomsbyrde i samfunnet og heller ikke effekter som påvirker tiltaksbyrde. Man har også til en viss grad vektlagt det enkelte individs «krav» om individuell beskyttelse foran samfunnets krav om en mest mulig «økonomisk» utnyttelse av de tilgjengelige vaksinedosene. Dette siste reflekteres også i de etiske og rettslige betraktningene rundt prioritering av vaksiner som er reflektert i koronavaksinasjonsprogrammet.

Epidemiologiske betraktninger

Status for smittesituasjonen i landet

I uke 7 gikk antall meldte tilfeller opp på landsnivå for første gang etter en kontinuerlig nedgang siden uke 1. Det er så langt meldt 1 674 tilfeller i uke 7 (63 per 100 000 innbyggere for uke 6 og 7 samlet). Dette er en økning på 19 % sammenlignet med uke 6 på samme tidspunkt (1 401 tilfeller) men forsett nedgang på 64 % siden uke 1 (4 666 tilfeller). Oslo har fortsatt flest meldte tilfeller per 100 000 innbyggere (161 i siste 14 dager). Etter en betydelig nedgang i uke 4 og 5, gikk antall meldte tilfeller i Oslo på ny opp med 28 % i uke 6 (496 i uke 6 og 388 i uke 5). Økningen ser ut til å fortsette i uke 7. I øvrige fylker var det enten en nedgang i antall meldte tilfeller eller situasjonen var relativt stabil, med unntak av Agder som viser kontinuerlig økning siden uke 4 (figur 1).



Figur 1. 14-dagers (glidende) insidens per 100 000 innbyggere etter fylke, uke 2021-03 til uke 2021-07. Kilde: MSIS.

Nedgangen i antall nye sykehusinnleggelser som er sett de siste to ukene, med covid-19 som hovedårsak avtok i uke 6. Det var 47 nye innleggelser i uke 4, 34 i uke 5, 45 i uke 6 og 43 i uke 7 etter en lengre periode (uke 45/2020 – 3/2021) med mellom 79 – 110 innleggelser ukentlig. Majoriteten av innleggelsene sist uke har vært i Helse Sør-Øst (32; 1,1 per 100 000 innbyggere). Det er foreløpig meldt om 3 dødsfall i uke 7. Generelt er det sånn at sykehusinnleggelser gjenspeiler smittesituasjonen 2-3 uker bakover i tid.

Folkehelseinstituttets modellering viser at smittespredningen mest sannsynlig har vært synkende siden 22. januar, med et gjennomsnittlig reproduksjonstall på 0,9 (95 % CI 0,7–1,1). Vi estimerer at 63 % (95 % CI 55%– 71 %) av de som har blitt smittet i Norge de siste to ukene, har blitt oppdaget.

Det er så langt (per 23.februar) påvist 818 tilfeller av infeksjon med 501Y.V1 (engelsk virusvariant) og 87 tilfeller av 501Y.V2 (sør-afrikansk virusvariant) i Norge. De fleste smittehendelsene er knyttet til importtilfeller eller nærkontakter av disse, eller utbrudd i Oslo og Viken (Nordre Follo, Ås, Halden og Sarpsborg), Trøndelag (Trondheim) og Vestland (Ulvik og Bergen). Av prøver sendt inn for overvåkingsformål var 14% med engelsk variant i uke 7. Oslo er overrepresentert i utvalget og vi har derfor best oversikt over situasjonen i Oslo. Vi antar at andelen med engelsk variant i Oslo ligger mellom 10% og 15% for uke 7. Dersom vi legger utviklingen i Danmark til grunn er det rimelig å anta at den engelske varianten vil bli dominerende her i løpet av noen uker. Hvor raskt nye mer smittsomme varianter brer seg vil avhenge av responsen og vår evne til å stoppe utbrudd og videre smittespredning fra sporadiske tilfeller.

Data fra overvåking og modellering viser at nedgangen i smittespredning fortsetter de fleste steder i landet, med unntak av Oslo og Agder der det har vært en økning siste to uker. I Oslo er det registrert utbrudd og hendelser fra flere arbeidsplasser, skoler, barnehager, private husstander og helsetjenesten i Oslo i uke 6 og 7. Flere av utbruddene er forårsaket av engelsk virusvariant og er krevende å håndtere enten pga. rask spredning til mange eller fordi forsterket TISK medfører omfattende karantenesetting og testing. Agder har et utbrudd tilknyttet rusmiljøet med forgreininger til serveringssteder og skoler. I prøvene sekvensert fra utbruddet så langt er det ikke påvist engelsk variant.

Overvåkningsdata indikerer fortsatt lavt antall og andel smittet i utlandet siste uke. Mange av kommunene som har hatt utbrudd med de nye virusvarianter ser ut til å ha håndtert utbruddene bra med de vanlige virkemidlene, basert på forsterket TISK og kontaktreduserende tiltak ved behov, men håndteringen er krevende.

Epidemiens utvikling

Overvåking av pandemien er et svært viktig grunnlag for å vurdere hvorvidt det skal foretas en geografisk prioritering av vaksinedistribusjon. Det er derfor utarbeidet en oversikt over insidens av covid-19 tilfeller, sykehusinnleggelse med covid-19 som hovedårsak og covid-19 assosierte dødsfall over tid på fylkesnivå, for kommunene som har hatt høyest sykdomsbyrde og tiltaksbyrde samt på bydelsnivå for Oslo og Bergen for perioden mellom uke 34 2020 – uke 4 2021. Datagrunnlaget er MSIS og Norsk pandemiregister per 3. februar 2021. (for fullstendig rapport se vedlegg)

Fremgangsmåte

Data for de 24 ukene mellom uke 34 2020 – uke 4 2021 (17. august 2020 – 31. januar 2021) ble valgt ut som grunnlag for å se på områder med vedvarende høy insidens. Det ble sett på data fordelt på fylker og kommuner som har hatt høyest insidens og tiltaksbyrde over tid samt for bydeler i Oslo og Bergen (ettersom bydelene er på størrelse med medium til store kommuner i Norge). Seleksjon av hvilke kommuner som skulle inngå ble gjort ved å rangere kommunene etter median 28-dagers

insidens av meldte tilfeller til MSIS mellom uke 34 2020 – uke 4 2021. De 20 kommunene med høyest median 28-dagersinsidens ble inkludert - ekskludert Oslo og Bergen ettersom disse som landets to største byer ble valgt å inngå uansett. For disse ble det også sett på bydeler siden flere av bydelene er på størrelse med større kommuner i Norge.

Resultater

Det er store forskjeller i forekomst, innleggelser og dødsfall mellom fylker og kommuner. Dersom man ser på bydeler i de store byene, blir disse forskjellene enda tydeligere. For enkelte mindre kommuner er innbyggertallet så lavt at selv få tilfeller kan gi kortvarige høye insidenstill. Dødelighetsstatistikken påvirkes av hvilke kommuner som har hatt utbrudd på sykehjem, og vurderes derfor som en mindre relevant variabel enn sykehusinnleggelser må når de fleste på sykehjem er vaksinert.

Med unntak av enkelte små kommuner som har hatt utbrudd, viser resultatene at det i stor grad er samsvar mellom kommunene/fylkene/bydelene med høyest insidens av meldte tilfeller og de som har hatt høyest insidens av sykehusinnleggelser med covid-19 som hovedårsak. Områdene med høyest insidens av meldte tilfeller og sykehusinnleggelser har i stor grad vært de samme gjennom de 24 ukene, Se figuren under.

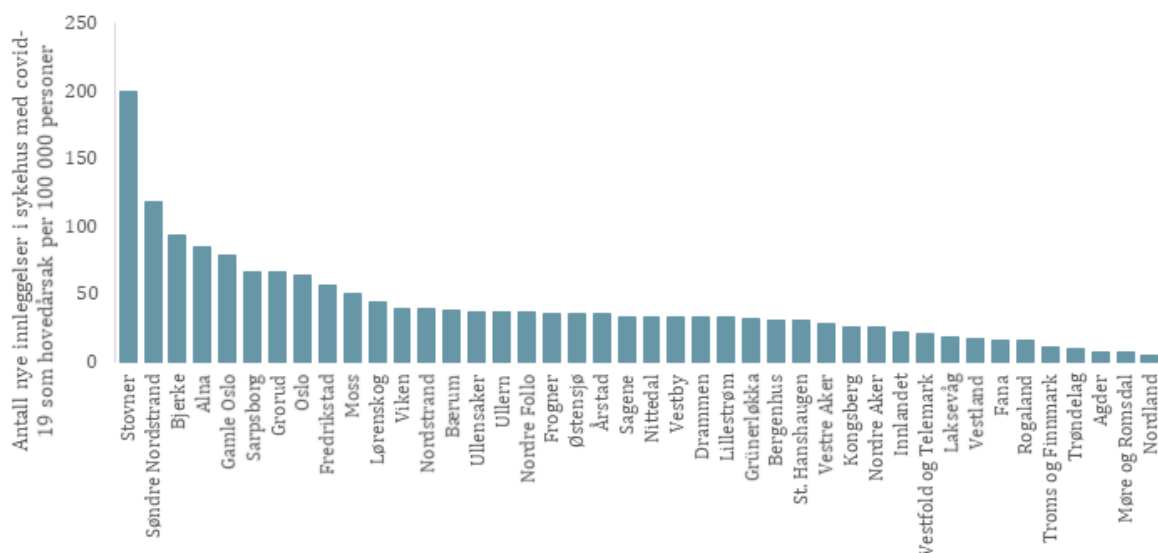
Bydelene i Oslo Øst (Stovner, Søndre Nordstrand, Bjerke, Alna, Gamle Oslo og Grorud) har hatt den klart høyeste insidens av sykehusinnleggelser med covid-19 som hovedårsak gjennom perioden sammen med enkelte kommuner i Viken; Sarpsborg, Fredrikstad, Moss og Lørenskog.

Stovner har gjennom de siste månedene hatt en betydelig høyere insidens av sykehusinnleggelser (200 per 100 000 i perioden) enn noen annen bydel eller kommune, etterfulgt av Søndre Nordstrand (118 per 100 000 innbyggere). Innad i Oslo var forskjellene store. Vestre- og Nordre Aker var bydelene i Oslo med lavest insidens av sykehusinnleggelser i perioden med hhv 28 og 25 per 100 000 innb.

Oslo hadde 63,2 innleggelser per 100 000 innbyggere i perioden etterfulgt av Viken (39,1) og Innlandet (21,5). Fylket med lavest insidens av sykehusinnleggelser med covid-19 som hovedårsak var Agder med 4,6 per 100 000 innb. I perioden.

På nasjonalt nivå, med data fra Norsk pandemiregister frem til 3. februar 2021, er det registrert 2524 innleggelser med covid-19 som hovedårsak i Norge gjennom hele epidemien, hvor av 1468 (58 %) var < 65 år. Under hele epidemien i Norge har medianalderen blant personer innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak vært 60 år. For de bydelene og kommunene med høyest antall innleggelser er denne andelen noe større og medianalder på innleggelser lavere. For eksempel i Stovner bydel var 65,2 % av de sykehusinnlagte i perioden < 65 år og medianalder var 56 år. Blant øvrige kommuner inkludert i denne oversikten hadde Sarpsborg og Drammen høyest andel sykehusinnlagte < 65 år, hhv 71,1 % og 69,7 % og median alder var 58 år.

Figuren nedenfor viser at i perioden fra uke 34, 2020 til uke 4, 2021 har seks bydeler i Oslo (samt Sarpsborg) hatt høyest insidens av innleggelser. Samlet har disse seks bydelene hatt 20 % av alle innleggelser i landet i perioden. Det var totalt 1407 nye innleggelser med covid-19 som hovedårsak i perioden i Norge, Av 1407 har totalt 1280 data på kommunenivå, eller bydelsnivå i Oslo. I Oslo var det totalt 437 innleggelser i perioden, og 251 av disse var i de seks bydelene. I Sarpsborg var det 38 innleggelser,



Figur 2 Nye innleggelser i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen per 100,000 innbyggere totalt for perioden **uke 34 2020 – uke 4 2021** for fylker, kommuner med vedvarende høy insidens, og bydeler i Oslo og Bergen (fylker, kommuner og bydeler fra tabell 1 – 3 med ≤ 5 nye innleggelser i perioden ekskludert). N = 1455.

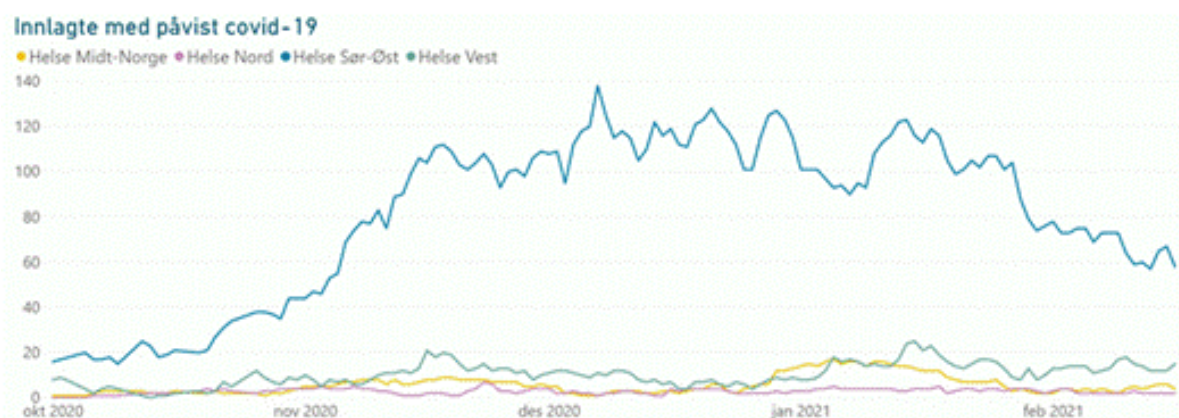
I flere fylker har antall covid-19 assosierte dødsfall vært svært lavt og dødelighetsstatistikken påvirkes av hvilke kommuner som har hatt utbrudd på sykehjem. Høyest antall covid-19 assosierte dødsfall per 100 000 innbyggere i perioden mellom uke 34 2020 og uke 4 2021 var i Viken (11,9) etterfulgt av Oslo (9,8) Vestfold og Telemark (5,5), og Vestland (5,3). Møre og Romsdal hadde ingen covid-19 assosierte dødsfall i perioden. Agder, Nordland, og Troms og Finnmark har så få dødsfall at det er vanskelig å trekke noen konklusjoner. Det samme gjelder for Innlandet, Rogaland og Trøndelag. Viken har hatt en relativt høy andel dødsfall på sykehjem og lignende institusjoner (70 %), noe som også gjenspeiles i en høyere andel dødsfall hos personer 65 år eller eldre (94 %), sammenlignet med Oslo med hhv 43% av dødsfall på sykehjem og 83% dødsfall hos personer 65 år eller eldre.

Belastning på sykehusene

Belastning på sykehusene kan være et grunnlag for å følge virkningen av pandemien siden regjeringens strategi tar sikte på å unngå overbelastning.

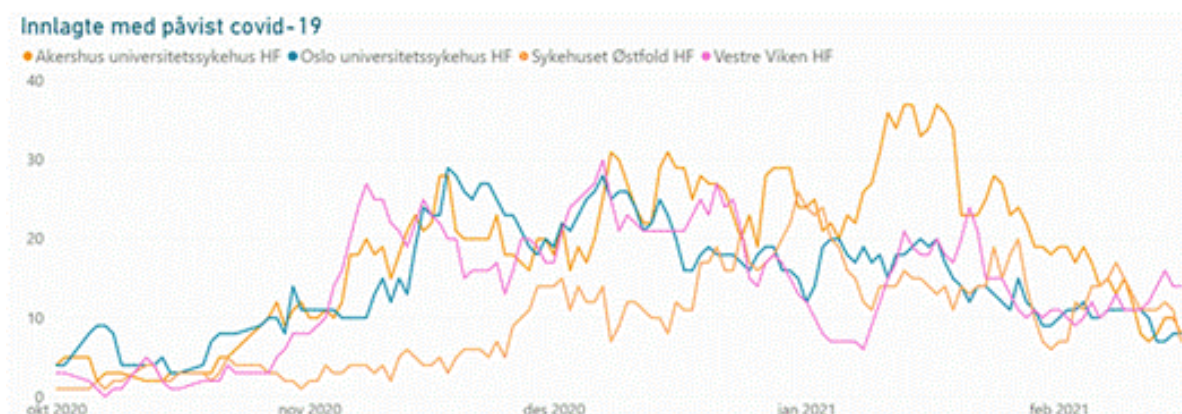
Etter at høstbølgen startet i november har det mellom 10. november og 28. januar til enhver tid vært mellom 100 og 164 pasienter i norske sykehus med covid-19, hvorav 10 – 24 med respiratorbehandling. Antallet inneliggende har sunket de siste ukene til rundt 80.

De fleste pasientene har vært innlagt sykehus i Helse-Sørøst; ingen av de andre helseregionene har hatt over 25 inneliggende pasienter samtidig. Sykehusene i Helse-Sørøst har i høst og vinter aldri hatt flere enn 20 pasienter samtidig i respiratorbehandling. Ingen av de andre helseregionene har hatt flere enn seks pasienter samtidig i respiratorbehandling.



Figur 3. Antallet inneliggende covid-19-pasienter til enhver tid ved sykehusene i de fire helseregionene. Kilde: Helsedirektoratet.

Ahus, Oslo Universitetssykehus, Sykehuset Østfold og sykehusene under Vestre Viken HF har vært mest belastet i høst og vinter.



Figur 4. Antallet inneliggende pasienter til enhver tid ved de fire mest belastede helseforetakene. Kilde: Helsedirektoratet.

Sannsynlighet for ulike scenarier for pandemien forløp

Vi har for den videre utviklingen av pandemien i Norge på lang sikt skissert ulike scenarier; dette beskrives nærmere i Oppdrag 319. Det mest sannsynlige er at vi på lang sikt vil oppleve å ligge et sted mellom bestefalls og verstefall scenariet. Ulike faktorer som bestemmer videre utvikling av pandemien er belyst. Vi anser det som sannsynlig at nye mer smittsomme varianter vil overta. Samtidig vil stadig større deler av befolkningen bli beskyttet mot sykdom gjennom vaksinasjon. Det er sannsynlig at vi vil fortsette å se store geografiske forskjeller i smittesituasjonen fremover, uavhengig av hvilket scenario vi er tettest opptil.

Den mest sannsynlige utviklingen for noen uker fremover i tid vurderer vi å være at vi får økt smitte med nye varianter av viruset, særlig i områder som tidligere har hatt utfordringer med å holde pandemien under kontroll. Vinterferien vil potensielt medføre økt mobilitet og mer sosialt samvær, og derfor risiko for økt smitte. Det vurderes som sannsynlig at vi fortsatt vil oppleve at det er store geografiske forskjeller i smittesituasjonen ulike steder i landet. Vi ser nå at mange kommuner klarer å slå ned utbrudd, også med de nye variantene av viruset, men noen kommuner vil antakelig oppleve en krevende situasjon før de klarer å få utbrudd under kontroll. Vi er bekymret for at særlig Oslo, der

enkelte bydeler har hatt vesentlig høyere forekomst av covid-19, sykehusinnleggelser forårsaket av covid-19 og dødsfall forårsaket av covid-19 gjennom det siste halve året vil få utfordringer med å holde situasjonen under kontroll med økende andel av mer smittsomme varianter.

Det er noen indikasjoner fra Storbritannia på at pasienter smittet med den engelske varianten har noe høyere risiko for alvorlig forløp.

I tillegg til direkte effekter på antall smittede, antall sykehusinnleggelser og antall døde vil pandemiens videre utvikling ha effekt på hvor raskt vi kan løfte på tiltak. Noen områder av landet har opplevd høyt tiltakstrykk over lengere tid, og det er risiko for tiltakstrøtthet.

Vaksinasjon

For utfyllende informasjon om effekt av vaksinasjon mot sykdom og smittespredning, se Vedlegg 1.

Status for vaksinasjon

Totalt 290 321 personer har fått 1. dose og 98 883 personer har fått 2. dose med koronavaksine per 21 februar 2021. Data fra Beredskapsregisteret viser at per 14. Februar har 89 % av sykehjemsbeboere fått 1. dose av koronavaksinen og 78 % 2. dose. Det er noe usikkerhet ved dataene ettersom ikke alle kommuner har rapportert pleie- og omsorgsstatistikk for 2020. Ved slutten av uke 6 var 78 % av kvinner 85 år og eldre vaksinert med 1. dose og 27 % med 2.dose. Blant menn 85 år og eldre var 81 % vaksinert med 1. dose og 20 % med 2. dose. Fra starten av februar har også personer i aldersgruppen 75–84 år fått tilbud om vaksine, og i slutten av uke 6 var 25 % av kvinner og 23 % av menn i denne aldersgruppen vaksinert med 1. dose. Data fra Beredskapsregisteret indikerer at omtrent 20 % av ansatte i somatiske sykehus med pasientnært arbeid har mottatt 1. dose av koronavaksinen. Data på vaksinerte ansatte med pasientnært arbeid i helsetjenesten unntatt somatiske sykehus er hentet fra SYSVAK og Aa-registeret. Totalt 12 % av disse er vaksinert med første dose. En svakhet ved disse tallene er at private næringsdrivende slik som de fleste fastleger, ikke er inkludert.

Forsyningskjeden

Ved å distribuere vaksiner til alle norske kommuner samtidig har Folkehelseinstituttet etablert og testet en avansert forsyningskjede, som kan garantere lokal forsyning med vaksiner som krever en ultrakjølkjede. Gitt at vaksinen fra BioNTech/Pfizer i dag er anbefalt til risikogrupper der mange personer er mindre mobile, er det viktig at vaksinen kan tilbys desentralisert der folk bor. På grunn av Norges geografi er etableringen av en slik løsning svært krevende, og Folkehelseinstituttet vurderer den etablerte forsyningskjeden som robust og pålitelig. Å etablere en slik løsning tidlig og kvalitetssikre forsyningsmodellen var en viktig forutsetning for å kunne garantere utrulling av vaksiner med komplekse lagrings- og håndteringskrav. Nå er alle kommunene klare til trygt å motta større volumer når det blir tilgjengelig. Det er også viktig å understreke at modellen som ble valgt i Norge er trygg og forutsigbar, men setter begrensninger for hvor raskt en omfordeling av doser kan gjennomføres i Norge.

Vaksineleveranser fremover

Det forventes at Norge vil kunne tilby vaksiner til alle som de aktuelle vaksinene er godkjent for i løpet av 2021. Dersom leveransene kommer til Norge som forespeilet vil det innen utgangen av august være mulig å vaksinere helsepersonell, alle som er 45 år og eldre samt alle som er 18-44 år og har underliggende sykdom med økt risiko for alvorlig forløp av covid-19. Et slik scenario forutsetter at nye vaksiner godkjennes raskt og at det ikke oppstår store forsinkelser i utlevering. Erfaring fra de første ukene av vaksinasjonsprogrammet viser at tidspunktet og volumet av leveranser er særlig usikre under

oppstart av produksjonen, noe som gjør at det må anses som sannsynlig at det vil oppstå flere forsinkelser fremover. Folkehelseinstituttet vurderer forsinkelser i vaksineproduksjon og levering som den største risikofaktoren for en rask gjennomføring av vaksinasjonsprogrammet. Det er fortsatt stor grad av usikkerhet knyttet til prognoser for vaksinelevering og underliggende tall endrer seg fortløpende.

Vaksineringsscenario

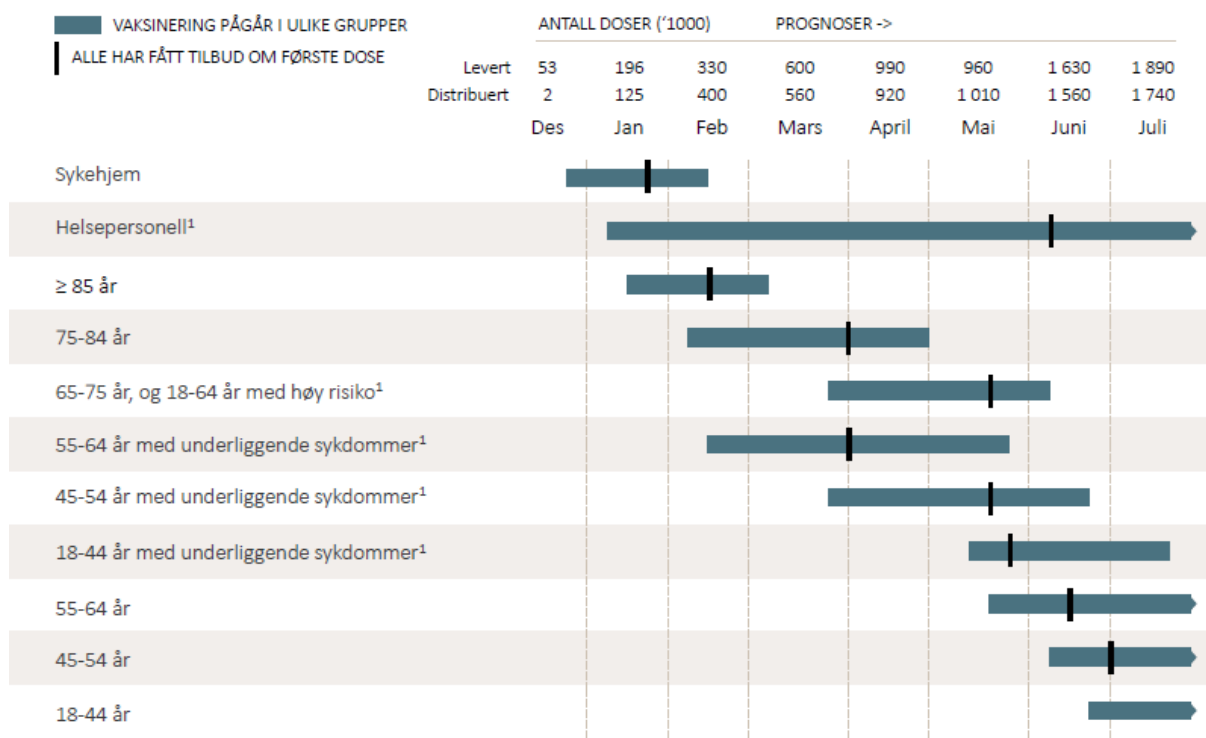
Vaksineringsscenario

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

NØKTERNT SCENARIO

VERSJON 24. FEBRUAR
KALENDEREN ER FORELØPIG
OG VIL BLI ENDRET JEVNLI

- I dette scenariet inngår nøkterne leveranseprognoser for Pfizer-BioNTech, Moderna og AstraZeneca.
- Tallene er usikre og scenariet gir et foreløpig bilde.
- Vaksineringsscenarioet viser et forenklet nasjonalt gjennomsnitt hvor vi antar at anbefalte prioriteringer blir fulgt nøye og at kommunene vaksinerer i samme tempo.



Figur 5 Folkehelseinstituttets nøkterne vaksineringsscenario, som ikke inkluderer doser av vaksiner som fortsatt er i godkjenningssløp (oppdatert 24.02.2021)

Beregninger for en mer beskjeden geografisk prioritering

Fordeling etter smittetrykk

Hittil har fordelingen av vaksiner mellom kommunene ikke tatt hensyn til at epidemien har rammet ulikt i landets kommuner og bydeler. Dette er ikke i tråd med WHO's anbefaling¹ for Norges epidemiologiske situasjon som kan betegnes som utbredte klynger og sporadiske tilfeller. For slike land anbefaler WHO å vaksinere først i områder med høy insidens av infeksjon eller forventet høy insidens av infeksjon.

Regnestykke

Dette regnestykket er begrenset til sykehusinnleggelser i aldersgruppa 45 – 74 år og har følgende forutsetninger:

- Enkelte kommuner/bydeler har hatt vedvarende høy insidens av sykdom og sykehusinnleggelser det siste halvåret. I dette forslaget gjelder det Oslo-bydelene Stovner, Grorud, Bjerke, Alna, Gamle Oslo og Søndre Nordstrand samt kommunene Lørenskog, Sarpsborg, Fredrikstad og Moss som alle i ukene 34 – 4 hadde flere enn 50 innleggelser per 100 000 innbyggere. Disse kalles prioriterte kommuner, p-kommuner. Disse kommunene har 162 266 innbyggere i alderen 45 – 74 år og hadde i denne aldersgruppa siste halvår en insidens av innleggelser på 304 per 100 000 personår. De hadde 30 % av landets innleggelser i denne aldersgruppa.
- 330 kommuner/bydeler hadde det siste halvåret fram til 20. februar fire eller færre innleggelser i aldersgruppa 45 – 74 år. Disse kalles minus-kommuner, m-kommuner. Disse kommunene har 1 017 541 innbyggere i alderen 45 – 74 år og hadde i denne aldersgruppa siste halvår en insidens av innleggelser på 35 per 100 000 personår.
- De resterende kommuner og bydeler verken får eller avgir vaksiner.
- Vi antar at p-kommunene og m-kommunene vil fortsette å ligge henholdsvis høyere og lavere – over tid – enn andre steder uansett epidemiens utvikling selv om enkelte bydeler/kommuner i kortere perioder kan ligge lavere eller høyere.
- Det er ikke tatt hensyn til vaksinasjonens beskyttelse mot smitte og smittespredning (indirekte effekt).
- Regnestykket starter med å videreføre både p-kommunene og m-kommunenes gjennomsnittlige insidens av sykehusinnleggelser for de tre månedene fra 15. mars til 15. juni.
- Det kan så legges til tre variabler:
 1. Endring av den samlede innleggelsesinsidensen i tremånedersperioden som følge av epidemiens utvikling i henholdsvis p- og m-kommuner.
 2. Reduksjon av den samlede innleggelsesinsidensen i tremånedersperioden med dagens vaksinasjonsscenario og utrullingstempo.
 3. En prosentvis økning av tildelingen til p-kommunene gis jevnt gjennom hele perioden og oppnås ved å ta forholdsvis likt fra m-kommunene, og denne ekstra tildelingen vil redusere innleggelsesinsidensen tilsvarende.

¹ [sage-prioritization-roadmap-covid19-vaccines.pdf \(who.int\)](https://www.who.int/publications-detail/sage-prioritization-roadmap-covid19-vaccines)

Utfallet av regnestykket er endret antall innleggelser av personer i alderen 45 – 74 år i både p- og m-kommuner og nettoeffekten.

Begrensninger

Det er betydelige begrensninger i dette enkle regnestykket:

- Vi vet ikke og har ikke tatt hensyn til hvordan epidemien vil utvikle seg i de ulike kommunene og må derfor bare anta noen verdier. Det er ikke gitt noen sannsynligheter for de ulike utfallene.
- Effekten av vaksinasjonsprogrammet er gitt som en samlet prosent. Den dekker både vaksinenes effekt på innleggelser og død samt vaksinasjonstempoet. Vi tar ikke hensyn til indirekte effekter av vaksinasjon.
- Det er valgt 20 % eller 40 % ekstra tildeling til p-kommunene for å illustrere prinsippet med at en liten reduksjon i mange kommuners tildeling kan gi en betydelig økning i de mest belastede kommunenes tildeling samt vise virkningen av disse.
- Regnestykket tar ikke hensyn til effekter ut over tremånedersperioden 15/3 – 15/6 eller ut over aldersgruppa 45- 74 år.

Resultater

I tabellen nedenfor viser vi forventet antall ekstra forebygde innleggelser i alderen 45 – 74 år i p-kommuner og m-kommuner og samlet nettoeffekt. Vi har med en rekke scenarier der de tre variablene nevnt over tar ulike verdier:

	Prosentvis endring av epidemien 15/3 – 15/6 i p-kommuner	Prosentvis endring av epidemien 15/3 – 15/6 i m- kommuner	Andel innleggelser som forebygges med dagens opplegg	Økt tildeling av vaksiner	Ekstra forebygde innleggelser per kommunetype		
					p	m	Netto
A	0 %	0 %	70 %	20 %	17	- 2	15
B	0 %	0 %	70 %	40 %	35	- 4	31
C	0 %	0 %	50 %	20 %	12	-1	11
D	0 %	0 %	50 %	40 %	25	-3	22
E	25 %	0 %	70 %	20 %	22	-2	20
F	25 %	0 %	70 %	40 %	43	-4	39
G	25 %	0 %	50 %	20 %	15	-1	14
H	25 %	0 %	50 %	40 %	31	-3	28
I	50 %	0 %	70 %	20 %	26	-2	24
J	50 %	0 %	70 %	40 %	52	-4	48
K	50 %	0 %	50 %	20 %	19	-2	17
L	50 %	0 %	50 %	40 %	37	-3	34
M	25 %	25 %	70 %	20 %	22	-3	19
N	25 %	25 %	70 %	40 %	43	-5	38
O	25 %	25 %	50 %	20 %	15	-2	14
P	25 %	25 %	50 %	40 %	31	-4	27
Q	50 %	25 %	70 %	20 %	26	-2	23
R	50 %	25 %	70 %	40 %	52	-5	47

S	50 %	25 %	50 %	20 %	19	-2	17
T	50 %	25 %	50 %	40 %	37	-4	34
U	50 %	50 %	70 %	20 %	26	-3	23
V	50 %	50 %	70 %	40 %	52	-6	46
W	50 %	50 %	50 %	20 %	19	-2	16
X	50 %	50 %	50 %	40 %	37	-4	33

For at m-kommunene skal få 20 % eller 40 % flere doser, må p-kommunene fratas henholdsvis 3 % eller 6 % av tiltenkte doser.

Av tabellen ser vi blant annet følgende:

- De ti p-kommunene/bydelene får til sammen mellom 12 og 52 færre innleggelser av personer i alderen 45 – 74 år i tremånedersperioden fra 15. mars til 15. juni i disse scenariene. Nyttet øker proporsjonalt med prosentvis økning i antall ekstra vaksiner tildelt.
- De 330 m-kommunene får tilsvarende til sammen mellom 1 og 6 ekstra innleggelser i samme aldersgruppe i disse scenariene.
- Jo større epidemien blir i perioden (relativt til gjennomsnittet av nivået fra siste halvår), jo mer vil det lønne seg å øke tildelingen til p-kommunene på bekostning av m-kommunene.
- *Antallet forebygde dødsfall vil være om lag en tidel av antallet forebygde innleggelser.

Konklusjon

Kommuner/bydeler som har hatt særlig høy insidens av innleggelser siste halvår, kan forventes å fortsette med høy insidens i de tre månedene fra 15. mars til 15. juni når aldersgruppa 45 – 74 år skal vaksineres. Ved å tildele flere vaksiner til disse kommunene enn dagens planlagte fordeling tilsier, kan man i disse kommunene forebygge flere innleggelser i denne aldersgruppa enn man taper i forebygging i de kommunene som må avgi vaksiner. Jo flere ekstra doser som tildeles i høyinsidens-kommunene, jo flere innleggelser forebygges. Ved 40 % økning må lavinsidenskommunene avgi 6 % av de planlagt tildelte dosene. Det er viktig å påpeke at gitt begrensinger ved pakningsstørrelse og leveringer til de ulike sykehusapotek, vil det ikke være mulig å redusere antallet med 6% jevnt i alle kommuner som er tenkt å avgi doser.

Denne konklusjonen er robust for ulike økninger av epidemien i disse månedene, for ulike andeler av innleggelsene som allerede forventes å kunne forebygges med dagens tildelinger og for ulike økninger i tildelingen.

Vaksinasjonsprogrammets primære mål om å forebygge alvorlige utfall av SARS-CoV-2-infeksjon taler for å målrette innsatsen til der epidemien er mest utbredt.

En mulig anbefaling er at Oslo-bydelene Stovner, Grorud, Bjerke, Alna, Gamle Oslo og Søndre Nordstrand samt kommunene Lørenskog, Sarpsborg, Fredrikstad og Moss tildeles 20 % flere doser til nye vaksinander for perioden 15. mars – 15. juni. Dosene finnes med en reduksjon i tildelingene på 3 % i hver av 330 kommuner/bydeler som har hatt veldig lav forekomst av innleggelser siste halvår. Merk igjen at det ikke er mulig å fordele disse 3 % helt jevnt. Dosene for Oslo-bydelene gis til Oslo kommune, men med øremerking for disse bydelene.

Matematisk modellering av effekt av geografisk prioritering

Folkehelseinstituttet har tidligere vurdert effekten av geografisk prioritering, sist i rapporten om Anbefalinger og Prioriteringer, som ble publisert den 15.12.2020.²

Folkehelseinstituttets vurdering bygger på ensemblemodellering med bruk av to ulike matematiske modeller til å simulere effekten av vaksinasjon:

1. En deterministisk, alders-strukturert metapopulasjonsmodell på fylkesnivå med homogen miksing innen hver region og mobilitet mellom fylker basert på norske mobiltelefondata.
2. En individbasert modell (IBM-modell) som følger interaksjoner av rundt 5.37 millioner individer i et virtuelt samfunn som representerer Norge. Modellen inneholder husholdninger, barnehager, skoler, og er tilpasset med bruk av sosiodemografiske data fra SSB og Eurostat.

En mer detaljert beskrivelse av modellenes struktur og premisser ble publisert i november³ og desember 2020.⁴

Tidligere matematisk modell

Resultater fra de matematiske modelleringene fra desember var basert på infeksjoner, innleggelser, respiratorbehandlinger og dødsfall som utfall og viste at en vaksinasjonsstrategi som prioriterer eldre og risikogrupper vanligvis vil være den mest effektive strategien for å redusere antall dødsfall. Likevel er resultatene av modelleringen følsomme for variasjon av de underliggende parameterne, særlig reproduksjonstallet.

Den matematiske modelleringen fra desember konkluderte med at man ved et R-tall under 1.3 kunne vurdere geografisk prioritering, hvor fylker med sterkest vekst i smitte blir prioritert og at en slik prioritering kunne bidra til reduksjon av dødsfall, respiratorbehandlinger og innleggelser. Effekten var ikke entydig og svært avhengig av det effektive reproduksjonstallet, R_{eff} (antallet nye tilfeller som en smittet person gir opphav til) og om effekten ble vurdert i forhold til reduksjon av dødsfall, respiratorpasienter eller sykehusinnleggelser. Ved R_{eff} over 1.1 var en geografisk prioritering ikke lenger fordelaktig. Basert på modelleringsresultatene var det ikke mulig å identifisere en enkel strategi som ville minimere antall innleggelser i sykehuset.

Begrensninger

Modelleringen i desember var basert på ufullstendig kunnskap om vaksinenes egenskaper og tilgjengelighet. Det er reflektert i at modellen er basert på bruk av bare en vaksintype, som ligner på vaksinen fra BioNTech/Pfizer når det gjelder effekt og doseringsintervall. Det er gjort en enkel antakelse om at alle vaksinene enten prioriteres regionalt eller nasjonalt i en gitt periode.

Oppdatert matematisk modell

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdaterte matematiske modelleringer, som bygger på resultater og metoder fra tidligere modelleringer, men bruker oppdatert informasjon om vaksinenes egenskaper og pandemiens forløp. Modelleringsrapporten er oppsummert i vedlegg 2, men hovedkonklusjonene oppsummeres i dette avsnittet.

² <https://www.fhi.no/contentassets/d07db6f2c8f74fa586e2d2a4ab24dfd/2020-12-v2-anbefalinger-og-prioriteringer-2-utgave-korrigert-forside.pdf>

³ <https://www.fhi.no/contentassets/d07db6f2c8f74fa586e2d2a4ab24dfd/forelopige-anbefalinger-og-prioriteringer-1-utgave-00017622.pdf>

⁴ <https://www.fhi.no/contentassets/d07db6f2c8f74fa586e2d2a4ab24dfd/2020-12-v2-anbefalinger-og-prioriteringer-2-utgave-korrigert-forside.pdf>

Hovedformålet med den oppdaterte matematiske modelleringen var å studere effekten av geografisk prioritering av vaksiner. Vi har valgt å modellere geografisk skjevfordeling til henholdsvis bare Oslo og samlet til Oslo og Viken-området for å få frem en eventuell tydelig effekt av slik skjevfordeling. Oslo og Viken fylker har hatt vedvarende høy insidens av covid-19 over lang tid. I modellen har vi lagt inn at 5, 10, 20, 40, 60, 80 eller 100 prosent av vaksinedosene fra resten av landet sendes til Oslo inntil befolkningen ≥ 65 år samt helsearbeidere har blitt vaksinert. I tillegg har vi fortsatt å skjevfordele med tilsvarende andeler til alle over 45 år er vaksinert. Dersom mindre enn 100 % av dosene i modellen sendes til Oslo, blir de resterende vaksiner fordelt nasjonalt, inkludert i Oslo, i forhold til befolkningstall. Heretter fortsettes med en nasjonal prioritering, hvor vaksiner fordeles jevnt i forhold til befolkningenes størrelse. Oslo får per nå i underkant av 10 % av vaksinedosene i landet. Ved en skjevfordeling til Oslo er det en viss andel av de resterende 90 % som vil være det som skjevfordeles til Oslo i tillegg til de i underkant av 10 %. Det er i modellen lagt til grunn et scenario med nøktern forsyning av vaksinedoser.

For å simulere at nye virusvarianter vil kunne påvirke smittesituasjonen og vaksineprogrammets utfall har vi lagt inn at smittsomheten av viruset økes med 50 % fra 1.april. I modellen inntreffer denne effekten fra 1.april og ikke gradvis frem til 1.april.

I de oppdaterte matematiske modelleringene er det brukt to hovedmodeller, en metapopulasjonsmodell og en individbasert modell (IBM-modell). Sammenlikningen gjøres for perioden 15. februar til 31. desember 2021. For den individbaserte modellen vises resultater som et gjennomsnitt av 100 stokastiske simuleringer med modellen.

Resultater for prioritering av vaksiner til Oslo og Oslo/Viken-området

For en fullstendig beskrivelse av de matematiske modelleringene vises til modelleringsrapporten i vedlegg 2. Det er viktig å påpeke at matematiske modeller har mange svakheter og at det er viktig å ta mange forbehold ved fortolkning av modelleringsresultater.

Betydning av vaksineleveranser

- En økt vaksineleveranse fra det nøkterne til det optimistiske scenariet gir en betydelig nedgang i sykdomsbyrde i scenariene med høyt reproduksjonstall eller med den nye mer smittsomme varianten. Effekten er noe avhengig av modell og scenario, men kan gi opptil en halvering av antall smittede. Effekten på antall innleggelser er mindre, men fortsatt betydelig.

Betydning av ny og mer smittsom variant

- En ny og mer smittsom variant vil gi en sterkt økt sykdomsbyrde i alle scenariene, delvis fordi modellen i ikke tar høyde for skjerpet tiltak i de situasjonene.
- Økningen i antall innleggelser er størst når R er størst på nåværende tidspunkt. Dette er delvis fordi med et lavt R tall i februar rekker vi å vaksinere en signifikant del av befolkningen før smittebølgen fra det nye viruset blir for stor.

Prioritering av vaksiner til Oslo og Viken-området

- Prioritering av Oslo og Viken gir en lavere reduksjon av innleggelser og død nasjonalt enn en prioritering av Oslo alene. Modellene tar ikke hensyn til store ulikheter i smittepress i de ulike kommunene i Viken, så de sier derfor ikke hva resultatet ville vært om man prioriterte kun de deler av Viken, dvs. kommuner med vedvarende høyt smittepress som i Oslo (eller deler av Oslo).
- I noen av scenariene med ny og smittsom variant finner vi at en regional prioritering av Oslo og Viken gir gi en økning av antall innleggelser og dødsfall nasjonalt, hvis aldersgruppen ned

til 45 år og oppover prioriteres. Dette er fordi færre i risikogruppene vil være vaksinert i andre deler av landet når en ny bølge med den nye mer smittsomme virusvarianten starter.

I det følgende gis en kort oppsummering av funnene ved en geografisk skjevfordeling til Oslo.

Ved å prioritere Oslo ser man en reduksjon i antall dødsfall i Oslo i alle scenarier, men i nesten alle scenarier er det en økning i antall dødsfall i de andre fylkene. Totalt sett gir dette en positiv effekt for de fleste scenariene.

Tabell 1. Antall covid-19-assosierte dødsfall nasjonalt i hele 2021 i henhold til individbasert modell (IBM) som følge av skjevfordeling av vaksinedoser. I tabellen er det ikke lagt inn effekt av en mer smittsom virusvariant. Det er brukt et nøkternt scenario for vaksineleveranse.

Skjevfordeling (%)	0	5	10	20	40	60	80	100
Antall døde R=0,8	95	94	94	92	93	94	95	94
Antall døde R=0,9	136	135	132	132	132	133	133	135
Antall døde R=1,0	210	208	205	205	205	205	205	207

Generelt er det viktig å peke på at gevinstene i form av reduksjon i antall dødsfall ved geografisk skjevfordeling er beskjedne. Som det fremgår av Tabell 1 estimerer modellene at man kan forhindre 3-5 dødsfall totalt i hele Norge ved en geografisk skjevfordeling til Oslo ved R på 0,8 eller 0,9 eller 1,0. Dette er et lavt antall og vi må regne med usikkerhet ved estimatene. Samtidig er det viktig å merke seg at estimatene er entydige i den forstand at alle modelleringer ved IBM-modellen gir en gevinst av sparte liv ved å skjevfordele til Oslo.

I de estimatene der man har lagt til grunn at viruset blir 50 % mer smittsomt fra 1. april, øker imidlertid antall sparte liv betraktelig, dersom man skjevfordeler doser til Oslo (Tabell 2). Ved R = 0,8 er effekten av å skjevfordele til Oslo estimert til 11 sparte liv ved 20 % skjevfordeling. Ved R = 0,9 er denne effekten 64 sparte liv (maksimalt utfall) ved 60 % skjevfordeling og 56 sparte liv ved 20 % skjevfordeling. Ved R = 1,0 er estimatet av sparte liv 127 (maksimalt utfall) ved 60 % skjevfordeling og 108 ved 20 % skjevfordeling. Hvor stor økningen i smittsomhet vil være som følge av nye mer smittsomme virusvarianter er usikkert. At nesten 1200 personer vil dø av covid-19 i løpet av 2021 (R = 1,0) på tross av vaksinerings av hele den norske befolkning er et usikkert estimat. Vi kjenner ikke effekten av økt smittsomhet som forårsakes av nye virusvarianter. I våre modeller har vi satt den til 50 %. Det kan være et høyt estimat. Det er også viktig å merke seg at estimert antall døde bygger på at man ikke setter inn kompenserende tiltak som respons på den økte smittsomheten. Det betyr at R vil fortsette å ligge på et høyt nivå resten av 2021. Samtidig peker dette på hvilken risiko vi tar dersom vi ikke forholder oss til den epidemiologiske situasjonen som kan utvikle seg på grunn av nye virusvarianter.

Tabell 2. Antall covid-19-assosierte dødsfall nasjonalt i hele 2021 i henhold til individbasert modell (IBM) som følge av skjevfordeling av vaksinedoser. I tabellen er det lagt inn effekt av en virusvariant som er 50 % mer smittsom. Det er brukt et nøkternt scenario for vaksineleveranse.

Skjevfordeling (%)	0	5	10	20	40	60	80	100
Antall døde R=0,8	152	148	145	141	144	145	146	145
Antall døde R=0,9	451	423	405	395	394	387	393	397
Antall døde R=1,0	1183	1127	1103	1075	1069	1056	1064	1064

Vi har ikke et entydig estimat verken for tiltaksbyrde eller sykdomsbyrde i befolkningen i denne fremstillingen. Allikevel kan det være viktig å vurdere effekten på antall estimerte sykehusinnleggelser

dersom vi skjevfordeler vaksinedoser til Oslo kommune. Ved $R = 0,8$ er denne effekten 0 – 11. Ved $R = 0,9$ estimeres dette fra -2 – 21, og ved $R = 1,0$ er effekten 20 – 69 (tabell 3).

Tabell 3. Antall covid-19-assosierte sykehusinnleggelser nasjonalt i hele 2021 i henhold til individbasert modell (IBM) som følge av skjevfordeling av vaksinedoser. I tabellen er det *ikke* lagt inn effekt av en virusvariant som er 50 % mer smittsom. Det er brukt et nøkternt scenario for vaksineleveranse.

Skjevfordeling (%)	0	5	10	20	40	60	80	100
Antall innleggelser $R=0,8$	467	464	467	460	457	458	460	456
Antall innleggelser $R=0,9$	713	715	698	692	694	695	694	695
Antall innleggelser $R=1,0$	120	118	117	114	114	114	115	114

Ved en økning i smittsomhet på grunn av en ny virusvariant vil antall sykehusinnleggelser øke betydelig ifølge modellen (tabell 4). Ved en $R = 1$ vil antall sykehusinnleggelser kunne øke til mer enn 8800 innlagte i norske sykehus i løpet av 2021. Effekten av en fullvaksinering av den norske befolkning med den vaksineringshastigheten vi har nå, vil ha en moderat til betydelig effekt på dette, avhengig av hvilket smittetrykk vi har i befolkningen. En rask geografisk skjevfordeling til Oslo vil i henhold til modellen føre til at mer enn 1000 sykehusinnleggelser kan forebygges (ved $R = 1$ er estimatet 1033). Ved en moderat skjevfordeling på 20 % til Oslo kan man ifølge modellen forebygge 886 sykehusinnleggelser på nasjonalt nivå.

Tabell 4. Antall covid-19-assosierte sykehusinnleggelser nasjonalt i hele 2021 i henhold til individbasert modell (IBM) som følge av skjevfordeling av vaksinedoser. I tabellen er det lagt inn effekt av en virusvariant som er 50 % mer smittsom. Det er brukt et nøkternt scenario for vaksineleveranse.

Skjevfordeling (%)	0	5	10	20	40	60	80	100
Antall innleggelser $R=0,8$	932	894	870	848	851	852	848	845
Antall innleggelser $R=0,9$	3215	3008	2837	2766	2725	2694	2728	2737
Antall innleggelser $R=1,0$	8810	8414	8182	7924	7802	7786	7794	7777

Også når vi vurderer antall nye infeksjoner i løpet av 2021 får vi en positiv effekt av å skjevfordele vaksinedoser til Oslo. Med dagens smittenivå estimerer vi 17.500 ($R = 0,8$) til 60.700 ($R = 1,0$) nye smittetilfelle i Norge i løpet av 2021 når vi gjennomfører dagens vaksineringsprogram. Ved å skjevfordele vaksiner til Oslo kan dette reduseres med ca. 5300 smittetilfelle totalt når $R = 1,0$ og med 400 tilfelle hvis $R = 0,8$.

Tabell 5. Antall covid-19-infeksjoner nasjonalt i hele 2021 i henhold til individbasert modell (IBM) som følge av skjevfordeling av vaksinedoser. I tabellen er det *ikke* lagt inn effekt av en virusvariant som er 50 % mer smittsom. Det er brukt et nøkternt scenario for vaksineleveranse.

Skjevfordeling (%)	0	5	10	20	40	60	80	100
Antall infeksjoner $R=0,8$	17500	17500	17500	17300	17200	17100	17100	17100
Antall infeksjoner $R=0,9$	30500	30300	29700	29600	29200	29000	29100	29000
Antall infeksjoner $R=1,0$	60700	59100	58000	56.600	56100	55900	55800	55400

Også når det gjelder infeksjoner er effekten størst når vi legger inn en estimert økt smittsomhet som følge av nye virusvarianter. Med en $R = 1,0$ estimerer modellen mer en 763.500 infeksjoner med covid-19 i løpet av 2021 med dagens vaksineprogram. En skjevfordeling av vaksinedoser til Oslo forebygger mer enn 108.000 covid-19 infeksjoner, hvis smittetallet er 1,0 og antatt økt smittsomhet er 50 % mer enn dagens dominerende virus-varianter.

Tabell 6. Antall covid-19-infeksjoner nasjonalt i hele 2021 i henhold til individbasert modell (IBM) som følge av skjevfordeling av vaksinedoser. I tabellen er det lagt inn effekt av en virusvariant som er 50 % mer smittsom. Det er brukt et nøkternt scenario for vaksineleveranse.

Skjevfordeling (%)	0	5	10	20	40	60	80	100
Antall infeksjoner $R=0,8$	58600	55300	52800	50700	50500	50100	49700	49600
Antall infeksjoner $R=0,9$	267900	247900	232000	222300	215400	211800	214500	214400
Antall infeksjoner $R=1,0$	763500	733900	711900	683700	665600	658600	656900	654800

Effekt av endret smittsomhet på innleggelser og dødsfall

- Vaksinene antas å yte større beskyttelse mot symptomatisk infeksjon enn mot asymptomatisk infeksjon. Det betyr at andelen av smittede, vaksinerte personer som får asymptomatisk infeksjon er høyere enn andelen hos personer som ikke er vaksinert. Fordi en person uten symptomer er mindre smittsom enn en person med symptomer (modellene antar at en symptomatisk infeksjon er 15 ganger så smittsom), så vil den gjennomsnittlige smittsomhet blant vaksinerte som smittes være lavere enn hos de som ikke har fått vaksine. Andelen av asymptomatiske, som i modellen er 40% hos ikke-vaksinerte, øker til rundt 82% hos de som har fått mRNA-vaksine og til rundt 69% hos personer vaksinert med vektorvaksine. Herav kan det utregnes at den gjennomsnittlige smitterate for de som har fått mRNA-vaksine og vektorvaksine og smittes er henholdsvis 38% og 78% av nivået hos ikke-vaksinerte. Når vi gjør endringer i smittsomheten, uttrykkes relative verdier i forhold til disse utgangsverdier, dvs. når $p_{trans}=80\%$, så er den relative smittsomheten i disse gruppene $0.8 \cdot 38\% = 30\%$ (mRNA-vaksine) og $0.8 \cdot 78\% = 62\%$ (vektor-vaksine) målt i forhold til smittsomheten hos gruppen av ikke-vaksinerte.
- Hvis vaksinene har en effekt på smittsomhet i tillegg til å beskytte mot å bli smittet gir modellene lavere infeksjoner, innleggelser og dødsfall. Denne effekten alene kan gi opptil 30% reduksjon i antall innleggelser hvis $p_{trans}=20\%$. En høyere beskyttelse mot videre smitte gir alltid en større reduksjon i antall smittede, innleggelser og dødsfall.
- Uten en ny mer smittsom variant er effekten på dødsfall og innleggelser størst for de største reproduksjonstallene. Den totale effekten når en smittsom vaksinert person bare smitter 20% av en vanlig smittsom person er en relativ reduksjon på 10-15%.
- Med en mer smittsom variant er det scenariene med reproduksjonstall rundt 1 som har den største relative effekten.
- Den største effekten på reduksjon i antall innlagte kommer fra beskyttelsen mot å bli smittet. Sammenlignet med et scenario uten vaksine der vi for $R=1.2$ uten den nye virusvarianten får ca. 24 000 innleggelser, får vi med et optimistisk antall vaksinedoser 3450 selv uten ekstra beskyttelse mot videre smitte. Hvis vaksinen også gir en 80% nedsatt smittsomhet får vi ca. 3000 innleggelser i perioden.
- Effekten av redusert smittsomhet på infeksjoner, innleggelser og dødsfall vil sannsynligvis øke hvis man også simulerer gjenåpning av samfunnet.

På grunn av ulike metoder og antakelser som ligger til grunn kommer IBM-modellen og metapopulasjonsmodellen til ulike konklusjoner, som er oppsummert nedenfor.

Begrensninger

Det er mange viktige begrensninger i disse resultatene:

- Dette er preliminaire resultater som kan endres når modellene videreutvikles.
- Reproduksjonstall i de ulike fylker endrer seg fortløpende under pandemien. Vi har gjort en vurdering av hvor i landet det har vært vedvarende høye og lave smittetall og hvor stor variansen er. I simuleringene bruker vi en konstant skaleringsfaktor for hvert fylke i hele simuleringsperioden. Det betyr at resultatene må fortolkes varsomt fordi de er basert på at smittenivået er predikerbart. På grunn av tidspress har vi ikke hatt tid til å gjennomføre sensitivitetsanalyser som kan belyse betydningen av variabilitet i smittetrykk mellom regioner.
- I metapopulasjonsmodellen antas tilfeldig miksing i hvert fylke så ingen kommuner er uten smitte. Bevegelse mellom fylker tar ikke hensyn til bosteds-fylke slik at modellen gir en større permanent flytting og mindre pendling enn hva som sannsynligvis skjer i virkeligheten. Fra resultatene kan vi se at denne bevegelsen kan ha innflytelse på resultatene.
- Relative reproduksjonstall mellom de ulike fylkene endrer seg fortløpende under pandemien, men vi bruker bare ett sett med verdier.
- Vi gjør en enkel tilnærming til modellering av variant 501Y.V1 der vi øker reproduksjonstallet med 50 % 1.april. Denne økningen av reproduksjonstallet som følge av nye smittsomme virusvarianter er usikker. Vi har ikke gode estimater på denne effekten fra Norge. Vi antar at denne effekten kan være overestimert i modellen. Det antas at vaksinenes effekt mot denne varianten er uendret. Det antas at varianten ikke er assosiert med mer alvorlig sykdom. Vi jobber med å implementere en modell med to ulike virusvarianter.
- Den individbaserte modellen gir i de fleste scenarioer lavere total insidens og forventede dødsfall enn metapopulasjonsmodellen. Dette skyldes forskjeller i modellenes struktur og at IBM-modellen gir en bedre beskrivelse av heterogeniteter i smitte, for eksempel gjentatte kontakter.
- Antakelser om relativ risiko for alvorlig infeksjon er basert på norske data fra oktober 2020.
- Importsmitte, sesongvariasjon eller endring av reproduksjonstallet i løpet av året er ikke lagt inn i modellen. Det betyr for eksempel at modellen ikke kan forutse hvordan lettelser i reiserestriksjoner eller karantene vil påvirke smittesituasjonen.
- Antagelsene om vaksine effekt er usikre, særlig estimatene for effekt mot smittsomhet. I den nye modelleringen kan det differensieres mellom vaksineplattformer, men ikke mellom enkelte vaksiner. Effektdata er derfor en gjennomsnittsverdi for henholdsvis vektor-vaksiner og mRNA-vaksiner. En mer kompleks modell som kan ta høyde for samtidig bruk av ulike vaksiner er fortsatt under utvikling.
- Antagelsene om antall vaksine-doser er usikre. Gitt den store diskrepansen mellom forventet antall doser og utlevert antall doser i de første ukene av vaksinasjonsprogrammet er dette et betydelig usikkerhetsmoment. Antallet tilgjengelige doser i modellen er basert på en antakelse om at dose 2 holdes tilbake. Inntil videre gjøres dette bare for mRNA-vaksiner via et beredskapslager. Uten et beredskapslager for AstraZeneca vil hastigheten av vaksinerings med den første dosen økes.
- Modellen er heller ikke finmasket nok for å ta høyde for hvordan en geografisk skjevfordeling av doser omsettes på tvers av bydelene i Oslo. Dermed er modellene ikke i stand til å beregne en optimal vaksineringsstrategi innenfor et fylke eller en kommune.

Erfaringer fra andre land

Folkehelseinstituttet er ikke kjent med prioriteringsordninger i andre land som implementerer en geografisk skjevfordeling etter smittepress. Det er ikke kartlagt i hvilken grad de store geografiske forskjellene i insidens som vi ser i Norge også sees i andre land vi sammenlikner oss med.

De fleste land viser til prioriteringer hvor de fordeler vaksiner etter forutsatte prinsipper hvor enten eldre og/eller helsepersonell har høyest prioritert. Det har vært reist spørsmål om utsatte grupper bør komme høyere på prioriteringslisten, særlig i USA. FHI oppsummerte allerede i vår at det er tydelige indikasjoner på at personer med lav inntekt, de som lever i fattigdom eller dårlig stilte områder samt at personer fra noen etniske grupper er assosiert med økt risiko for covid-19 relatert død sammenlignet med den generelle befolkningen. Sammenligning av slike resultater mellom ulike land er derimot vanskelig på grunn av ulike sosiale systemer, og forskjellige forutsetninger for tilgang til gratis helsetjenester.

National Academies of Science, Engineering and Medicine (NASEM) i USA anbefaler å tildele 10 % av føderalt tilgjengelige vaksiner til dårligere stilte grupper, basert på et risikorammeverk som er utarbeidet. De viser også til at dette lett kan inkluderes i vaksineallokeringen i USA. Kun omtrent 30 % av statene har i sin vaksineplanlegging vist til at dette anbefales. Foreløpig har vi ikke kunnet finne informasjon om at USA kan vise til en vellykket allokering til utsatte grupper. I henhold til foreløpige tall fra CDC er i overkant av 60 % av vaksinedosene gitt til den hvite befolkningen. Israel har kommet langt i vaksinerings av sin befolkning. Deres erfaring tilsier at det er grupper som er vanskelig å nå med vaksinerings. Dette dreier seg ofte om religiøse grupper, eller personer som har utfordringer med digital påmelding til vaksinerings. Områder med høy covid-19 sykdomsbyrde hadde et lavere vaksineopptak for en eldre befolkning som har vært prioritert for vaksinasjon i Israel.

I rapporten *WHO SAGE Roadmap For Prioritizing Uses Of COVID-19 Vaccines In The Context Of Limited Supply* fra 13.november 2020, trekke Verdens helseorganisasjon frem at det i situasjoner med mangel på vaksinedoser og relativt lav smitte bør vurderes geografisk skjevfordeling til områder med høyt, eller forventet høyt smittepress. I tillegg trekker de frem at det bør rettes ekstra oppmerksomhet rundt sårbare grupper i disse områdene.

Juridiske vurderinger

Dersom man skjevfordeler en viss andel vaksinedoser til noen områder, så betyr det at andre områder får tilsvarende andel færre doser. Det betyr at staten bestemmer at ganske mange personer i Norge får senere nødvendig helsehjelp senere på bekostning av at personer med lavere personlig risikoprofil, men høyere smittesannsynlighet i andre regioner vil motta helsehjelp. Begrunnelsen er vurdering av nytten av dette ut fra en smittevernflaglig epidemiologisk vurdering. Er man 70 år og har mange medisinske risikofaktorer kan man bli stilt lengre bak i vaksinekøen dersom man bor i et område som avgir vaksinedoser, sammenlignet med en 55-åring i Oslo (hvis Oslo tildeles flere doser). Det må avklares om det er lovlig at staten skjevfordeler tilgang til helsehjelp i Norge med bakgrunn i innbyggeres bostedsadresse. Vaksinasjon er helsehjelp og lovgrunnlaget for dette finner man i helselovgivningen, for eksempel pasient- og brukerrettighetsloven, spesialisthelsetjenestelovens bestemmelser og smittevernloven § 6-1 om rett til helsehjelp. Helsehjelp omfatter også forebyggende helsehjelp og inkluderer vaksiner.

Helsehjelp skal tilbys befolkningen i forhold til den enkelte persons behov for helsetjenester. Det skulle tilsi at det er personens individuelle risiko for å dø eller få alvorlig sykdom, hvis han eller hun blir

smittet, som avgjør rett til vaksinerings som helsehjelp og plass i vaksineringskøen. For programvaksiner betyr det at tilbudet skal følge FHIs vaksine-anbefalinger, kfr forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram. Covid-19-vaksine er omfattet av denne forskriften. FHI har laget en oversikt over hvilke grupper som har størst nytte av covid-19-vaksiner og hvem som skal tilbys denne helsehjelpen. Vi anbefaler vaksine ned til 45 år, og det er utarbeidet en prioriteringsrekkefølge basert på den enkelte persons disposisjon for å dø av covid-19-sykdom eller bli svært alvorlig syk.

Risikoen for å bli smittet varierer med smittetrykket i den regionen man oppholder seg. Personer har rett til å bevege seg i landet etter eget ønske (så sant det ikke er iverksatt reiserestriksjoner) uavhengig av bostedsadresse og har i utgangspunktet krav på samme beskyttelse og samme helsehjelp. Risiko for å bli smittet er ikke uten videre et kriterium for å vurdere prioriteringsrekkefølgen. Men det er viktig at man her vurderer forholdet mellom helsehjelp og smittevern hjelp, slik dette er hjemlet i norsk lovverk. Retten til smittevern hjelp har en særskilt hjemmel i smittevernloven § 6-1, første ledd: «Enhver har rett til nødvendig smittevern hjelp. Smittevern hjelp er å anse som en del av retten til nødvendige helse- og omsorgstjenester, jf. pasient- og brukerrettighetsloven § 2-1 a første og annet ledd og § 2-1 b første og annet ledd.» Vaksinasjon er en del av smittevern hjelp, ref. § 6-1, andre ledd at: «Den som etter en faglig vurdering anses å være i fare for å bli smittet med en allmennfarlig smittsom sykdom, har rett til nødvendig smittevern hjelp i form av vaksinasjon, informasjon og annen nødvendig forebyggende hjelp».

I forarbeidene prop.91 L punkt 14.3 slår departementet fast at det er hensynet til smittevernet, herunder samfunnshensyn og forebygging av smittsomme sykdommer, og adgangen til å bruke tvangsmidler, som begrunner en særregulering av retten til smittevern hjelp.⁵ Selv om smittevern hjelp anses som en del av retten til nødvendige helse- og omsorgstjenester, fremgår det av forarbeidene at «hva som inngår i smittevern hjelp kan imidlertid vurderes annerledes sammenlignet med det som inngår i helsehjelp ettersom også hensynet til smittevern skal vektlegges, med andre ord hensynet til å begrense smitteoverføring i samfunnet og ikke bare hensynet til den enkelte.»

Rettsgrunnlaget og det etiske grunnlaget for å skjevfordele på individnivå på bakgrunn av bostedsadresse må klargjøres.

Utfordringer ved gjennomføring av geografisk prioritering

Hvem skal avgi og hvem skal få doser?

Risikoen for alvorlig forløp av covid-19 dersom man blir smittet er et produkt av sannsynligheten for å bli smittet og konsekvensen hvis man er smittet. Det er sannsynligvis små forskjeller i konsekvenser; SARS-CoV-2 er like farlig for en 70-åring i Oslo som i Molde. Forskjellen i smittesannsynlighet er imidlertid store. For eksempel har Stovner siste halvår hatt 200 innleggelser per 100 000 innbyggere mot Agders 5 per 100 000 innbyggere. Dermed blir risikoen for alvorlig forløp større noen steder i og nær Oslo. En geografisk skjevfordeling basert på smittetrykk vil sikre vaksinasjon av risikogrupper i områder der smittetrykket er høyest. Samtidig vil det gå på bekostning av at andre områder får færre doser der konsekvensen blir at risikogrupper i områdene dosene tas fra vaksineres på et senere tidspunkt og løper en risiko ved utbrudd lokalt. Det er vanskelig å forutse hvilke kommuner som vil oppleve utbrudd, men de fleste utbruddene har imidlertid vært raskt og effektivt håndtert av

⁵ <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/prop.-91-l-20182019/id2640697/?ch=14>

kommunene som har vært rammet og stigningen i insidens har vært kortvarig. Dersom dosene tas fra områder som over lenger tid har hatt lavere smittepress kan dette forsvares på kort sikt.

Antall doser til spesialisthelsetjenesten er fastsatt, men en skjevfordeling av vaksinedoser vil kunne påvirke hvor mange doser som kan brukes til å vaksinere helsepersonell i primærhelsetjenesten i områder som ikke prioriteres. Dette kan være fornuftig gitt at belastningen på helsetjenesten følger områder der smittepresset har vært høyest. Allikevel vil det kunne være sårbart dersom primærhelsetjenesten i områder med mindre smittetrykk ikke kan opprettholde beredskapen ved et uventet utbrudd lokalt, men ettersom kommunene har kunnet avsette inntil 20 % av vaksinedosene inntil nå, vil en stor andel av kritisk helsepersonell i disse områdene allerede være vaksinert, slik at sårbarheten vil være lavere. Et alternativ for å sikre slik beredskap dersom beredskapen vurderes for lav kan være å beslutte at skjevfordelingen ikke skal påvirke vaksinasjon av helsepersonell lokalt, med bakgrunn i nødvendig beredskap.

Ved en eventuell praktisk implementering av en skjevfordeling må det bestemmes hvor man skal ta doser fra. Det enkleste vil være at en redusert levering som følge av en skjevfordeling fordeles likt utover resten av landets kommuner. På den annen side vil man da ta like mye fra kommuner med en smittesituasjon nær opptil den man har i kommuner som får mer. Et alternativ kan være at man nivådeler slik at man tar vaksiner bare fra kommuner med lavt smittetrykk over tid til kommuner med høyt smittetrykk over tid, mens et mellomsjikt opprettholder sine leveranser. Dette vil være krevende siden det vil bety at de med lavt smittetrykk må bære en stor byrde og man står i fare for å få svært lite eller ikke noe vaksine til disse områdene. Dette kan bli områder som i neste omgang vil oppleve et oppsving i smitte i en kortere eller lenger periode.

Kriterier for beslutning

Gevinsten ved planlagt skjevfordelingen basert på smittetrykk over tid oppnås når forskjellen i smitterisiko mellom de utvalgte regioner, og landet for øvrig, blir spesielt høy. Et forslag kan være å se på historisk insidens eller sykdomsbyrde (i form av sykehusinnleggelser og dødsfall) over en viss periode i på forhånd definerte områder, og gi disse en vektning i fordelingsnøkkelen når vaksiner skal distribueres. Det er derimot vanskelig å sette en tydelig grense for disse variablene, og enhver terskel vil kunne kritiseres og særlig av de områdene som befinner seg rett under terskelen. Samtidig vil en terskel være nødvendig for en objektiv vurdering.

Som et uttrykk for sykdomsbyrde har sykehusinnleggelser vist seg mer robust enn dødsfall. Dødsfall har så langt vært mer preget av utbrudd på sykehjem. Når en stor andel av sykehjemsbeboere nå er vaksinert er det sannsynlig at det blir en utjevning slik at begge utfallsmål vil være uttrykk for en sykdomsbyrde som følger hverandre. Sykehusinnleggelser er et større antall og er derfor enklere å følge over tid og mindre utsatt for tilfeldige variasjoner eller opphopninger.

De matematiske modellene som er kjørt er gjort på fylkesnivå siden det er det vi per nå har modeller på. De viser bare en effekt ved å skjevfordele til Oslo alene og ikke til Oslo og Viken, særlig fordi negative effekter andre steder vil da blir store. Langt på vei passer dette med overvåkningsdata også. Det er områder i Oslo som i hovedsak har hatt en stor og vedvarende sykdomsbyrde. Hvordan man velger ut områder man skal skjevfordele til må være en transparent og gjennomtenkt metode som kan stå seg over tid. Andre områder kan komme til å kvalifisere for en slik skjevfordeling i fremtiden. En metode som tar hensyn til sykehusinnleggelser over tid, vil kunne være en slik metode. Et eksempel kan være å se et visst antall uker eller måneder tilbake i tid, og si at alle kommuner/bydeler som har ligget over en viss terskel innlemmes i den geografiske prioriteringen. Hvis man ser på overvåkningsdata gjengitt i dette dokumentet vil for eksempel en terskel på 100 sykehusinnleggelser/100 000 innbyggere over siste 6 måneder gjøre at bare to bydeler i Oslo

innlemmes. Hvis den senkes til 50 vil man inkludere 6 bydeler i Oslo samt noen kommuner på det sentrale Østlandet. Det vil fra nasjonalt hold være vanskelig å prioritere vaksiner til bydeler i en kommune, slik at en skjevfordeling til Oslo på denne måten må følges av en tydelig føring at det skal brukes til å øke hastigheten på vaksinasjonen i disse bydelene primært.

Kriterier for når tiltaket kan avvikles vil være like viktig som kriterier for igangsettelse. Her er det to alternativer; 1) begrense tiltaket til en viss tid og da evaluere tiltaket, eller 2) avvikle tiltaket når alle risikogrupper (alder ned til 45 år og ≥ 18 år med underliggende sykdommer) og helsepersonell er vaksinert. Begge alternativer gir forutsigbarhet. Alternativ 1 fordrer at man har gode verktøy for å evaluere effekt av tiltaket, for eksempel ved å analysere reduksjon i antall sykehusinnleggelser. Det vil allikevel være krevende å stadfeste at vaksinasjon alene har påvirket utfallet. Alternativ 2 vil være enklere å gjennomføre risikogruppene er godt definert og smittevern faglig mer forsvarlig fordi det vil sikre beskyttelse av alle i gruppene med høyere risiko for alvorlig sykdom og død. Samtidig vil det innebære en lengre tidsperiode med skjevfordeling med redusert vaksinasjon av risikogrupper i andre områder av landet.

Antatt effekt av tiltaket

Koronavaksinene som er tilgjengelig i Norge nå har god effekt mot mild/moderat sykdom, og antas å ha enda bedre effekt mot sykehusinnleggelse og død. På individnivå vil således vaksinasjon antas å redusere risiko for covid-19 blant de vaksinerte. I henhold til strategien vil vaksinasjon ved en skjevfordeling følge samme rekkefølge som skissert i de nasjonale prioriteringene, dvs. at de eldste vaksineres først i tillegg til risikogrupper med særlig høy risiko for alvorlig forløp av covid-19. Siden dødsfall har vært assosiert med høy alder, regner man med at en skjevfordeling vil redusere antall dødsfall og andre alvorlige forløp og innleggelser i sykehus. Dersom gjennomsnittsalderen for sykehusinnleggelser er lavere i områder med høyt smittepress over tid enn aldersgruppene som vil få tilbud om vaksinasjon, vil en skjevfordeling kunne oppnå best effekt først når yngre aldersgrupper står for tur. Ved å skjevfordele inntil alle risikogrupper er vaksinert, vil man favne også de yngre risikogruppene.

Distribusjon av de ulike vaksinene

Siden vi nå både har vaksiner som prioriteres til de eldste og sykeste, altså mRNA-vaksinen fra BioNTech/Pfizer og Moderna, og en vaksine som prioriteres de under 65 år inkludert helsepersonell, er det en mulighet å skjevfordele ulikt mellom de ulike vaksinene.

For noen av de mindre kommunene vil en omfordeling av dosene innebære fullstendig stans av vaksinasjon i en gitt periode da det ikke er mulig å dele opp pakningene. Leveransene fra Pfizer har nå vært ganske stabil over tid, og har vært jevnt fordelt til alle landets kommuner. Det å ta ned på denne leveransen til andre kommuner er dermed det som kan oppleves mest problematisk fra de kommunene som da får mindre. Det kan oppleves i større grad som å bli fratatt noe.

Både Moderna og AstraZeneca-vaksinen blir lagret sentralt av Folkehelseinstituttet og gjør det enklere å skjevfordele disse. Samtidig er forsyningen med Moderna-vaksinen enn så lenge lite pålitelig. Så langt har det blitt levert i underkant av 20 000 doser til Norge, og det har oppstått både forsinkelser og reduksjoner i antall doser som leveres. Dermed er det vanskelig å forutsi hvor stor effekten av en skjevfordeling av Moderna-vaksinen vil være i praksis i de neste månedene. Dersom man velger å skjevfordele vaksinen fra BioNTech/Pfizer vil dette forutsette en lengre planleggingsarbeid, fordi det må sikres at et tilstrekkelig antall doser til dose 2 blir satt til side. På grunn av det store antallet personer som fikk dose 1 i uke 5 og 6 og som må få dose 2 tre uker senere vil dette i praksis medføre at en geografisk prioritering med et betydelig antall doser fra BioNTech/Pfizer ikke er mulig før medio mars. Leveransene fra Pfizer blir også levert rett til en rekke sykehusapotek før det sendes til

kommunene. Det kreves dermed en lenger planleggingshorisont for å skjevfordele vaksinen fra BioNTech/Pfizer.

Kommunikasjon

Funnene og drøftelsen som er presentert i dette oppdraget har høy interesse og aktualitet i samfunnet. Det er derfor svært viktig å kunne formidle innholdet så raskt som mulig, også før beslutningen er tatt. Det at drøftelsen til en viss grad baseres på matematisk modellering gjør kommunikasjonsarbeidet komplekst. Matematisk modellering er krevende å formidle fordi matematiske modeller kan passe med virkeligheten i større eller mindre grad, tolkes på ulike måter og avhenger av hva de er basert på. Det vil by på en rekke spørsmål og diskusjoner som er viktig å få svart ut på en god måte. Det må derfor settes av god tid til å få forklart drøftelsene grundig.

Beslutning av en eventuell geografisk skjevfordeling kan sies å være i tråd med hvordan annen bekjempelse av pandemien er håndtert og kommunisert. Smitteverntiltakene har langt på vei vært tilpasset lokalt og regionalt smittenivå. I dag er det de eldste, syke og helsepersonell som prioriteres for vaksinasjon. Etter hvert som en stadig større andel av de eldste, syke og helsepersonell er vaksinert, vil en prioritering av vaksiner til områder med vedvarende høyt smittetrykk og antall sykehusinnleggelser begrunnes ut fra samme mål, altså å redusere alvorlig sykdom og død.

Det har hittil vært naturlig at man i de områdene som er rammet hardest av pandemien, har hatt strengere tiltak. Det å gi økt tilgang på vaksiner der hvor høyt smittetrykk er vedvarende, vil oppleves som en ulik fordeling av et gode, versus den hittil ujevne fordelingen av byrden ved inngripende smitteverntiltak. En mulig opplevelse av urettferdighet forbundet med ujevn fordeling av et gode, må ivaretas i kommunikasjonen og implementeringen. Det er også et aspekt at i noen av de geografiske områdene som anbefales prioritert, har etterlevelse av smitteverntiltak vært lavere enn ønsket, og det samme kan vise seg å gjelde for vaksinasjonsoppfølging. For at tiltaket om geografisk prioritering skal være effektivt må kommunikasjonen bidra til gruppene nås slik at vaksineopptaket i disse gruppene er høyt.

Vedlegg 1 Effekt av de godkjente vaksinene

Effekt mot sykdom og smittespredning

Per i dag er tre vaksiner mot covid-19 godkjent i Norge. Disse produseres av BioNTech/Pfizer, Moderna og AstraZeneca. Alle vaksinene gir god beskyttelse mot mild/moderat sykdom, og ser ut til å beskytte enda bedre mot alvorlig sykdom.

Ingen av de kliniske studiene var designet for å undersøke effekt av vaksinasjon på smittsomhet. Det er derfor svært begrenset med evidens fra studiene på dette utfallet. Resultater fra studiene til AstraZeneca og Moderna antyder at vaksinasjon kan redusere andel asymptomatiske smitteførende personer og at asymptomatiske vaksinerte individer har lavere virusnivåer, men dette er basert på få undersøkte tilfeller.

Selv om gode direkte data på dette fra de kliniske studiene mangler foreløpig, finns det andre data som kan bidra til forståelsen av vaksineeffekt mot asymptomatisk infeksjon. Det har så vidt begynt å komme data fra land som har startet opp med vaksinasjon. Blant annet har man i Israel, der vaccine fra BioNTech/Pfizer har vært brukt i stor utstrekning blant personer over 60 år, sett en tendens til lavere virusmengde i neseprøver blant vaksinerte personer etter 1.dose sammenliknet med uvaksinerte. Det foreligger ikke tilsvarende data for vaksinene fra Moderna og AstraZeneca. Det forventes at det om kort tid vil komme mer data fra land som har tatt i bruk koronavaksiner.

Fra pre-kliniske studier i aper, har man studert vaksineeffekt av beskyttelse mot infeksjon og studier fra Moderna og BioNTech/Pfizer viser at begge vaksiner beskytter mot at viruset infiserer lungevev og neseslimhinnen, mens AstraZeneca-vaksinen kun viser tilsvarende beskyttelse i lungevev.

Reinfeksjon med SARS-CoV-2 blant uvaksinerte er sjeldne, og i de få tilfellene som er beskrevet er personene i stor grad asymptomatiske. I tillegg har de med høy sannsynlighet kortere virusutskillelse og lavere virusnivåer, slik at smittsomhet sannsynligvis er betydelig redusert sammenliknet med førstegangsinfeksjon. I de fleste tilfeller av reinfeksjoner har man ikke funnet tegn til videre spredning av smitte. Studier der man har sett på andre humane koronavirus viser liknende resultater. Personene er i stor grad asymptomatiske og har kortere varighet av virusutskillelse, to faktorer som tilsier lavere smittsomhet.

Det mangler foreløpig gode direkte data for å kunne tallfeste vaksinenes effekt mot smittespredning. Sammenstilling av data fra de kliniske studiene, pre-kliniske studier i aper, epidemiologisk data på vaksineeffekt og epidemiologiske og virologiske data ved reinfeksjoner av SARS-CoV-2 og andre koronavirus, antyder en betydelig effekt mot infeksjon generelt og at vaksinasjon også vil ha effekt mot smittsomhet/smittespredning. Graden av smittereduserende effekt er foreløpig vanskelig å tallfeste.

Varighet av beskyttelse etter vaksinasjon

Foreløpig foreligger det kun data for beskyttelse på inntil 3 måneder etter andre vaksinedose for vaksinen fra Moderna. Varigheten av beskyttelsen antas allikevel å være minst 6 måneder hos immunfriske basert på erfaringer fra andre vaksiner og gjennomgått covid-19. Blant personer med nedsatt immunrespons (eldre, de med underliggende sykdommer eller de som behandles med immunsupprimerende medisiner) kan det være behov for oppfriskingsdoser hyppigere enn for immunfriske. Varighet av beskyttelse vil også kunne være avhengig av hvor mye koronaviruset endrer seg og i hvilken grad det oppstår virusvarianter som unnslipper immunresponsen etter vaksinasjon. Det brer seg stadig nye varianter i verden, og det er en naturlig utvikling av viruset at det endrer seg hele tiden. Dersom vaksineeffekten mot nye varianter viser seg å være betydelig lavere enn mot villtypen, og slike varianter skulle dominere i Norge, vil det lenger frem kunne bli aktuelt med

oppfriskingsdoser av den samme vaksinen eller en ny variant av vaksinene. En slik situasjon vil være tilsvarende den vi har for influensa, der visse grupper anbefales en ny vaksinedose årlig. Hvor hyppig det vil være behov for slik revaksinasjon er ikke klarlagt, men både vaksineprodusenter og regulatoriske myndigheter forbereder for slike scenarier.

Effekten av de godkjente vaksinene mot nye virusvarianter

De fleste koronavaksinene som er under utvikling, baserer seg på å aktivere en immunrespons kun mot spike (S)-proteinet på SARS-CoV-2. For de tre vaksinene som er godkjent i Norge, og for alle som EU har signert innkjøpsavtaler med, er genkoden for S-protein basert på det opprinnelige viruset fra Wuhan (villtypen). Dersom S-protein blant sirkulerende virusvarianter skiller seg betraktelig fra det opprinnelige viruset og har mange endringer i områder som er viktige for viruset, kan det hende at vaksinene ikke vil gi samme grad av beskyttelse. Foreløpig vurderes risikoen for redusert vaksineeffekt mot den engelske virusvarianten (501Y.V1) som lav, mens risiko for redusert effekt mot den sørafrikanske varianten (501Y.V2) regnes som noe høyere. Selv om vaksinene vil kunne ha lavere effekt mot mild sykdom forårsaket av de nye variantene, så kan effekten mot alvorlig sykdom allikevel være god, slik at risikogruppene vil beskyttes mot alvorlig sykdom og død.

Behov for ikke-medikamentelle smitteverntiltak etter vaksinasjon

Vurderinger rundt lettelse av smitteverntiltak for vaksinerte vil være avhengig av vaksinasjonens effekt på smittespredning. I tillegg bør slike vurderinger ses i sammenheng med status for vaksinasjon av risikogrupper. Når risikogruppene er vaksinert, vil risikoen for alvorlig forløp og død ved smitte til denne gruppen reduseres betraktelig. Foreløpig er det kun gitt unntak fra innreisekarantene for fullvaksinert, samfunnskritisk helsepersonell fra utlandet, som også har en negativ test tatt ved ankomst, da de vurderes å ha omtrent tilsvarende risiko for å spre smitte som (uvaksinert) norsk helsepersonell. For øvrig må vaksinerte forholde seg til regler i forbindelse med TISK.

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET

Oppdrag 14 om bruk av AstraZeneca vaksinen til personer ≥ 65 år

04.03.2021



Oppdragstekst

HOD viser til at det kommer stadig nye data om bruken og effekten av AstraZeneca-vaksinen. HOD ber FHI gjøre ny vurdering om hvorvidt man kan anbefale vaksinen også til de eldre aldersgruppene. Det bes også om en vurdering av praktisk gjennomføring (tidspunkt for endring) av en slik eventuell endring av bruk.

Frist: innen utgangen av torsdag 4. mars.

Folkehelseinstituttets vurdering

Folkehelseinstituttets anbefaling

Nye resultater fra oppfølgingsstudier etter oppstart av vaksinasjon i England og Skottland viser at AstraZeneca-vaksinen og BioNTech/Pfizer-vaksinen gir tilsvarende god beskyttelse mot symptomatisk covid-19 og covid-19 assosiert sykehusinnleggelse blant personer ≥ 65 år. Vi forventer at det vil foreligge økt risiko for betydelig høyere smittepress i Norge på kort sikt, og ved å åpne for bruk av AstraZeneca-vaksinen blant personer ≥ 65 år, vil denne gruppen få tilbud om vaksine på et noe tidligere tidspunkt enn ved dagens anbefaling. Endringen vil også gjenopprette en mer logisk rekkefølge for vaksinasjon risikogruppene, ved at gruppe 4 får tilbud om vaksine før gruppe 5. I tillegg vil endringen medføre tidligere vaksinasjon av 18-64-åringer med underliggende sykdommer med særlig høy risiko for alvorlig forløp, som fortsatt vil forbeholdes mRNA-vaksine. På bakgrunn av det ovenstående anbefaler Folkehelseinstituttet at det åpnes for å tilby AstraZeneca-vaksinen også til personer ≥ 65 år.

Per dags dato anbefaler FHI tre ulike vaksintyper til befolkningen, og det forventes flere i tiden fremover. Dette gjør at kommunikasjonen om vaksinetilgang og -anbefaling allerede krever mye av befolkning, fagpersonell og media. En endring i anbefalingen for bruk av AstraZeneca-vaksinen vil kreve at eksisterende informasjon blir oppdatert og at det lages en god plan for implementering av budskapet. Det vil også være behov for å forberede innkallingsrutiner for personer ≥ 65 år med underliggende risikofaktorer som fortsatt vil tilbys mRNA-vaksiner. Med hensyn til disse faktorene kan en ny anbefaling tidligst iverksettes uke 13.

Bakgrunn

Vaksinen fra AstraZeneca ble godkjent for personer fra og med 18 år i Europa og Norge 29.januar 2021. Studiene som lå til grunn for godkjenningen hadde inkludert få personer over 55 år slik at det ikke var mulig å beregne vaksinens effekt i denne aldersgruppen. Basert på data på immunrespons etter vaksinasjon var det mulig å overføre resultater for effekt opp til 65 års alder.

I vurderingen fra WHO SAGE ble vaksinen anbefalt til bruk også blant personer ≥ 65 år med bakgrunn i at immunresponsen etter vaksinasjon var godt dokumentert hos eldre og liknet den hos yngre, at vaksinen sannsynligvis ville ha effekt i denne aldersgruppen og at modelleringsstudier indikerte at bruk

av vaksinen blant eldre ville ha stor innvirkning på å forhindre alvorlig sykdom og død.¹ Et tilleggsmoment er at det globalt er mange land som ikke har tilgang på eller mulighet til å ta i bruk mRNA-vaksiner.

Flere europeiske land tok vaksinen i bruk opp til 65 år, men avvartet bruk i eldre aldersgrupper inntil det ville foreligge tydelige data for effekt også blant eldre. I disse landene ble mRNA-vaksiner forbeholdt til personer fra 65 års alder da det forelå effektdata også blant eldre for mRNA-vaksinene. AstraZeneca-vaksinen har vært i bruk til eldre i Storbritannia i lengre tid. Sverige endret i dag sin anbefaling til også å tilby vaksine til personer ≥ 65 år, og flere andre europeiske land utreder en tilsvarende endring.

Effekt og sikkerhet ved bruk av AstraZeneca-vaksinen blant personer ≥ 65 år

AstraZeneca-vaksinen ser ut til å gi gode immunresponser hos eldre ≥ 65 år, men noe lavere antistoffresponser i yngre aldersgrupper. Dette er vanlig for de fleste vaksiner. Vaksinen gir like gode nivåer av forsvarsceller i alle aldersgrupper. Dette gir indikasjoner på at vaksinen vil gi god effekt også blant eldre. Immunresponsen kan likevel være noe lavere blant skjøre eldre og personer med underliggende sykdommer som påvirker immunforsvaret.

Resultater fra oppfølgingsstudier i England og Skottland viser at beskyttelse mot symptomatisk covid-19 og covid-19-assosiert sykehusinnleggelse ser ut til å være sammenliknbar for BioNTech/Pfizer-vaksinen og AstraZeneca-vaksinen blant eldre personer. Begge vaksinene gir beskyttelse allerede noen uker etter første dose, men to doser er nødvendig for optimal beskyttelse.

Det er foreløpig noe begrenset med kunnskap fra de kliniske studiene om sikkerhet blant eldre personer da kun ca. 10 % av deltagerne var over 65 år. Vaksinen har vist å gi lokale- og systemiske bivirkninger hos en stor andel av de vaksinerte. Bivirkningene var stort sett av mild/moderat karakter og gikk over av seg selv etter et par dager. Symptomene var generelt mildere og ble rapportert med lavere frekvens blant personer ≥ 65 år.

For mer detaljer rundt effekt og sikkerhet ved bruk av AstraZeneca-vaksinen blant personer ≥ 65 år, vennligst se vedlegg 1.

Programmatisk betraktninger

Betydning for vaksinasjonstempo

En endring i anbefalingen for bruk av AstraZeneca-vaksinen også til eldre aldersgrupper, vil medføre endret vaksineringsstempo i prioriteringsgruppene som nå vaksineres eller står for tur til å vaksineres. De fleste kommuner angir nå at de vaksinerer personer i prioriteringsgruppe 3 (75-84 år), og i mange kommuner vil de også snarlig starte vaksineringsmed AstraZeneca-vaksine i prioriteringsgruppe 5. Prioriteringsgruppe 4 består av både eldre ≥ 65 år og en mindre gruppe 18-64-åring med underliggende sykdommer med særlig høy risiko for alvorlig forløp. Den sistnevnte gruppen med 18-64-åring vil ved en endret anbefaling for AstraZeneca-vaksinen fortsatt anbefales mRNA-vaksine.

Leveransene fra AstraZeneca er usikre, og forskuttede analyser for betydningen av en endret anbefaling om bruk av AstraZeneca-vaksinen må anses som foreløpige. Med utgangspunkt i det *nøkterne* vaksineringsscenariet, vil en utvidelse av bruken av AstraZeneca-vaksinen til alle fra alder 18 år ha følgende effekter:

- Alle i prioriteringsgruppe 3 vil få tilbud om dose 1 to uker tidligere

¹ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339477>

- De som er i prioriteringsgruppe 4 pga. alder vil få tilbud om dose 1 fem uker tidligere
- De som er i prioriteringsgruppe 5 vil få tilbud om dose 1 tre uker senere.

Eventuell implementering

Det er flere hensyn som må tas dersom en løfting av aldersgrensen skal implementeres.

AstraZeneca-leveransene er fortsatt uforutsigbare. Vaksinen kommer i minstepakninger på 100 doser. Kommuner mottar derfor disse i ujevnt tempo, og noen kommuner vil ikke få disse på en god stund. Det er planlagt at alle kommuner skal ta imot doser fra AstraZeneca innen uke 13, men for å unngå en skjevfordeling til de minste kommunene, som relativt sett vil få mange flere doser dersom de tar imot en pakke med 100 doser, er det planlagt at man distribuerer etter en jevn fyllingsgrad. Det betyr at store kommuner får flere doser i starten, slik at deres prosentuelle andel av AstraZeneca-vaksine er så lik som mulig den andelen de minste kommunene vil få ved å ta imot en leveranse av en pakke med 100 doser. Denne prosessen med ulik fordeling vil først avsluttes i uke 13, når de siste kommunene får sine første doser med AstraZeneca-vaksine.

Ved en endring av anbefaling om bruk av AstraZeneca-vaksinen vil det være behov for å utvikle og implementere innkallingsrutiner og informasjon til personer ≥ 65 år med underliggende risikofaktorer som gjør det nødvendig at de fortsatt tilbys mRNA-vaksiner. Innkalling av denne gruppen går i dag kun etter alder. Dette skyldes den tidligere antakelsen om at hele gruppen over 65 skulle vaksineres med mRNA-vaksiner, noe som gjorde det unødvendig å lage separate identifikasjons- og innkallingsprosesser. En innføring av vaksinerings med AstraZeneca-vaksinen i aldersgruppen ≥ 65 år vil derfor medføre noe planleggings- og koordineringsarbeid.

Grunnet behovet for å gjøre endringer i veiledningsmateriell, tilpasninger i innkallingsmetoden for risikopasienter og distribusjonen og få kommunisert endringene, vil dette ikke kunne iverksettes før tidligst uke 13, når alle kommuner har fått AstraZeneca-vaksine.

Kommunikasjon

Det har vært gjort et betydelig stykke kommunikasjonsarbeid for å sikre kjennskap og kunnskap hos helsetjenesten og befolkningen om hvorfor vaksinen anbefales til de under 65 år. Studiene som vaksinene er godkjent på bakgrunn av, har vist en lavere grad av effekt enn mRNA-vaksinene, det har medført en rekke spørsmål om kvalitetsforskjeller og hos noen en opplevelse av urettferdighet. Det er viktig å nå ut med oppdaterte studier om effekt av vaksinen hvis anbefalingen endres og vaksinen tilbys personer fra 65 år. Lite kunnskap om vaksinens beskyttelsesgrad eller spredning av uriktig informasjon kan få konsekvenser for vaksineopptaket. Endring av anbefaling krever at eksisterende informasjon til helsetjenesten og befolkningen oppdateres, og at det lages en plan for å få implementert det endrede budskapet. Som en naturlig følge av endringen vil det komme spørsmål fra deler av befolkningen som setter de ulike vaksinene opp mot hverandre, om de kan få velge hvilken vaksine de skal ta selv, og om de kan få tilbud om en annen vaksine hvis de har takket nei i første omgang.

Vedlegg 1 Kunnskap om bruk av AstraZeneca-vaksinen blant personer ≥ 65 år

Immunrespons i eldre aldersgrupper

Det meste av data fra de kliniske studiene som foreligger på immunresponser etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksinen omhandler yngre personer i alderen 18-55 år. Immunresponser i friske personer i aldersgruppene 56-69 år (N=120) og 70 år og eldre (N=195, median alder = 73 år) er undersøkt og sammenliknet med immunresponser i yngre aldersgrupper i en delstudie av COV002 studien i Storbritannia.² IgG antistoffresponsen mot S-proteinet var vesentlig lavere i eldre aldersgrupper enn i yngre etter 1 vaksinedose, og IgG nivået i de over 70 år var bare halvparten av nivået i 18-55 åringene. Etter 2. vaksinedose gitt 4 uker etter var det ingen forskjell på IgG nivåene i de ulike aldersgruppene (målt 4 uker etter 2. dose). Maksimale IgG responser ble målt 6 uker etter 2. dose og ga høyere IgG nivåer enn etter 1. dose i alle aldersgrupper.

Det var omtrent like høye nivåer av nøytraliserende antistoffer (som antas å virke beskyttende mot SARS-CoV-2) i aldersgruppen over 70 år (N=47) og i aldersgruppen 56-69 år (N=20) som i aldersgruppen 18-55 år (N=39) 2 uker etter 2. dose, med en tendens til litt lavere nivåer hos de eldste. Alle fikk nøytraliserende antistoffer etter 2 vaksinedoser.

T-celle responser som også antas å være viktige i beskyttelsen mot SARS-CoV-2 ble induert i alle aldersgrupper, også i de over 70 år etter 1. vaksinedose. Det var ingen ytterligere økning i T-celle responser etter 2. vaksinedose.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har nylig sammenstilt data fra flere kliniske studier og sammenliknet immunresponsen i de over 65 år med yngre aldersgrupper.³ De finner generelt noe lavere antistoffnivåer (både IgG antistoffer mot S-proteinet og nøytraliserende antistoffer) hos de over 65 år sammenliknet med de under 65 år noe som er som forventet. Dette avviker noe fra funnene i Ramasamy studien som kan forklares ut fra at EMA har vurdert et større tallmateriale, at eldre deltagere med underliggende sykdommer ble inkludert og at de fleste over 65 år hadde et relativt kort intervall mellom vaksinedosene (< 6 uker). Det er senere vist at et økt intervall mellom dosene gir en bedre immunrespons. Beskyttende antistoffnivå mot SARS-CoV-2 er ikke kjent, men det antas at nøytraliserende antistoffer virker beskyttende. 64% av de over 65 år viste en 4-folds økning eller mer i nøytraliserende antistoffnivåer etter 2 vaksinedoser mot 84% i aldersgruppen 18-64 år. EMA konkluderer med at vaksinen induserer like gode T-celle responser hos de over 65 år som i aldersgruppen 18-64 år.

Resultater fra studier i land med pågående vaksinasjonsprogram

Tre studier fra Storbritannia viser nye data på faktiske tall etter utrulling av vaksiner. I Storbritannia startet de med å gi BioNTech/Pfizer vaksinen i midten av desember, og AstraZeneca-vaksinen fra januar. Så langt har man derfor flere data, samt lengre oppfølging fra vaksinasjon med BioNTech/Pfizer-vaksine enn med AstraZeneca-vaksinen.

² Ramasamy et al. The Lancet 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620324661>

³ Assessment report COVID-19 Vaccine AstraZeneca https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf

Studien fra Bernal et al 2021 er den første observasjonsstudien ("real-world data") fra Storbritannia på covid-19 vaksinasjon av eldre over 70 år.⁴ Artikkelen som omtaler studien er en preprint dvs. at den foreløpig ikke er fagfelle-vurdert. Studien har en test negative design og sammenligner vaksinasjonsgraden hos symptomatiske personer over 70 år som tester positivt for covid-19, sammenlignet med de som tester negativt.

Vaksinasjon med første dose av vaksinene fra BioNTech/Pfizer eller AstraZeneca var assosiert med en signifikant reduksjon av symptomatiske SARS-CoV-2 positive tilfeller hos eldre voksne (tabell 1). Graden av beskyttelse var tilsvarende for begge vaksiner. For BioNTech/Pfizer-vaksinen steg beskyttelsen ytterligere etter andre dose. Deltagere som fikk AstraZeneca-vaksinen hadde ikke rukket å få dose 2 ved tidspunktet for analyse. Dataene viser videre at begge vaksiner beskytter mot den britiske varianten (B.1.1.7) som dominerer i England.

Tabell 1 Effekt mot symptomatisk SARS-CoV-2 etter vaksinasjon

Vaksine	Alder	Dager etter vaksinasjon	Symptomatisk SARS-CoV-2
BioNTech/Pfizer1 dose	Over 80 år	28-34 dager	70 % (95% KI 59-78%)
	Over 70 år	28-34 dager	61 % (95% KI 51-69%)
BioNTech/Pfizer2 doser	Over 80 år	>14 dager	89 % (95% KI 85-93%)
AstraZeneca 1 dose	Over 70 år	28-34 dager	60 % (95% KI 41-73%)
		>35 dager	73 % (95% KI 27-90%)

Vaksinene ga også beskyttelse mot covid-19 assosiert sykehusinnleggelse, og beskyttelsesgraden var tilsvarende for begge vaksiner (tabell 2). Symptomatiske personer som hadde blitt vaksinert med en dose BioNTech/Pfizer-vaksine hadde ytterligere 43 % (95% KI 33-52%) lavere risiko for sykehusinnleggelse og ytterligere 51 % (95% KI 37-62%) lavere risiko for død. Tilfeller som hadde blitt vaksinert med en dose ChAdOx1 hadde ytterligere 37% (95% KI 3-59%) lavere risiko for sykehusinnleggelse. Det var ikke tilstrekkelig oppfølging for å vurdere effekten av ChAdOx1 på dødeligheten på grunn av den senere utrulling av denne vaksinen. Studien konkluderer med at kombinert med effekten mot symptomatisk sykdom, indikerer dette at en enkelt dose av begge vaksinene er omtrent 80 % effektiv mot å hindre sykehusinnleggelse og en enkelt dose av BioNTech/Pfizer-vaksinen er 85 % effektiv mot å hindre død av covid-19.

Tabell 2 Tilleggseffekt mot sykehusinnleggelse og død etter vaksinasjon

⁴ Bernal et al. MedRxiv 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1>

Vaksine	Alder	Sykehusinnleggelse	Død
BioNTech/Pfizer1 dose	Over 80 år	43 % (95% KI 33-52%)	51 % (95% KI 37-62%)
AstraZeneca 1 dose	Over 80 år	37 % (95% KI 3-59%)	Ingen data enda

Det er også kommet foreløpige resultater fra en registerstudie utført i Skottland som er publisert som en preprint i Lancet.⁵ Deltagerne i studien var hovedsakelig eldre personer og helsepersonell; 58 % hadde minst 1 underliggende sykdom med risiko for alvorlig covid-19 forløp, 65 % var ≥ 65 år og 18 % ≥ 80 år. Studien evaluerte effekt mot sykehusinnleggelse med covid-19 som hovedårsak for BioNTech/Pfizer-vaksinen og AstraZeneca-vaksinen frem til 15.februar 2021 (inntil 34 dager etter første dose). De fleste av de som fikk AstraZeneca-vaksinen var over 65 år, mens de som fikk BioNTech/Pfizer-vaksinen var noe yngre. Vaksinerte er sammenliknet med ikke-vaksinerte individer, og resultatene er korrigert for bl.a. alder, kjønn og underliggende sykdom. Effekten av AstraZeneca-vaksinen mot sykehusinnleggelse var 70 % (95 % KI 63-76 %) fra 7 dager etter første dose og steg til 94 % (95 % KI 73-99 %) 28-34 dager etter første dose. Effekt mot mild eller asymptomatisk infeksjon er ikke evaluert.

En tredje test-negativ kasus kontroll studie fra Bristol rapporterer foreløpige resultater i en preprint i Lancet og viser tilsvarende at beskyttelse mot covid-19-assosiert sykehusinnleggelse etter første vaksinedose blant personer over 80 år er sammenliknbar for vaksinene fra BioNTech/Pfizer og AstraZeneca (tabell 3).⁶

Vaksine	Alder	Sykehusinnleggelse 14 dager etter 1 dose
BioNTech/Pfizer	Over 80 år	71,4 % (95% KI 46,5-90,6 %)
AstraZeneca	Over 80 år	80,4 % (95% KI 36,4-94,5 %)
BioNTech/Pfizer (samme tidsrom som AZ)	Over 80 år	79,3 % (95% KI 47,0-92,5 %)

Sikkerhetsdata

Det er foreløpig noe begrenset med data fra fase III-studiene for sikkerhet blant eldre personer da kun ca. 10 % av deltagerne var over 65 år. De hyppigst rapporterte bivirkningene var ømhet på injeksjonsstedet (63,7 %), smerte på injeksjonsstedet (54,2 %), hodepine (52,6 %), (53,1 %), muskelsmerter (44,0 %), feber (inkludert feberfølelse (33,6 %) og feber $>38^{\circ}\text{C}$ (7,9 %)), frysninger (31,9 %), leddsmerter (26,4 %) og kvalme (21,9 %).⁷ Hoveddelen av bivirkningene var milde til moderate i

⁵ Vasileiou et al. Preprint Lancet 2021. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264

⁶ Hyams et al. Preprint Lancet 2021 https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3796835

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_no.pdf

alvorlighetsgrad og gikk normalt over i løpet av noen få dager etter vaksinerings. Sammenliknet med den første dosen var bivirkningene som ble rapportert etter den andre dosen mildere og rapportert med lavere frekvens. Symptomene var generelt mildere og ble rapportert med lavere frekvens hos eldre ≥ 65 år.

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET

Vurderinger rundt forlenget intervall mellom dosene for mRNA-vaksinene fra BioNTech/Pfizer og Moderna

17.03.2021



Anbefaling

Oppfølgingsstudier fra Storbritannia og Israel tilsier at det er god beskyttelse mot sykdom og sykehusinnleggelse allerede etter 1.dose med mRNA-vaksine. Beskyttelsen ser ut til å vedvare i minst 6 uker. Det er stor bekymring for at smittepresset vil øke i flere regioner i Norge på grunn av mer smittsomme virusvarianter. Det anbefales derfor å forlenge intervallet mellom dose 1 og dose 2 inntil 6 uker for mRNA-vaksinene for å sikre tilgang til beskyttelse etter første vaksinedose til flere personer i risikogruppene tidligere. Unntak fra dette gjelder personer med alvorlig immunsuppresjon som følge av visse typer immunmodulerende behandling som hematologisk kreft, immunsviktsykdom, benmargstransplanterte, organtransplanterte og lignende tilstander. For disse gruppene bør det tilrettelegges for intervall på 3-4 uker mellom dosene.

Foreløpig foreligger det ikke evidens for tilstrekkelig beskyttelse utover et 6 ukers intervall, men intervallet kan eventuelt økes ytterligere dersom det tilkommer ny kunnskap som støtter dette senere. Det vil være lettere å forlenge intervallet uten tilstrekkelig kunnskap om varighet av beskyttelse når vi er ferdige med å vaksinere risikogruppene.

Sammendrag

- Norge står overfor en ny smittebølge med sterkt økende antall smittede og en økning av covid-19 relaterte sykehusinnleggelser. Dette gjelder særlig i Oslo-regionen.
- Et forlenget intervall mellom dosene vil bidra til at flere personer i risikogruppene kan få sin første vaksinedose tidligere, og dermed beskyttes mot alvorlig sykdom og død.
- Oppfølgingsstudier tilsier at beskyttelsen mot mer alvorlig forløp av covid-19 etter første dose mRNA-vaksine er god i minst 6 uker, også blant de aller eldste. Det anbefales derfor å forlenge intervallet mellom dose 1 og dose 2 inntil 6 uker. Unntak fra dette gjelder personer med alvorlig immunsuppresjon som følge av visse typer immunmodulerende behandling som hematologisk kreft, immunsviktsykdom, benmargstransplanterte, organtransplanterte og lignende tilstander. For disse gruppene bør det tilrettelegges for intervall på 3-4 uker mellom dosene.
- Tidsintervallet kan økes ytterligere dersom det tilkommer ny kunnskap som støtter dette senere. En ytterligere økning av intervallet selv ved mangelfullt kunnskapsgrunnlag vil være mindre risikabelt hvis populasjonen som vaksineres har lav risiko for alvorlig forløp og død av covid-19. En slik forlengelse kan derfor være aktuelt selv hvis lite ny kunnskap kommer til, når vi er ferdige med å vaksinere risikogruppene og starter å vaksinere yngre uten underliggende sykdom.

- Tilgjengelige doser bør brukes til å utvide tilbudet om første vaksinedose til flere personer i risikogruppene. Dersom det blir uforutsette forsinkelser i leveransen av mRNA-vaksiner, vil en slik strategi medføre en viss risiko for at intervallet mellom dosene blir lengre enn 6 uker. Konsekvensene av dette vektet lavere enn nytteverdien av å oppnå beskyttelse for flere personer i risikogruppene i den ustabile smittesituasjonen vi nå befinner oss i.
- Alvorlig sykdomsforløp vil i de aller fleste tilfellene kun være mulig å forhindre med vaksinasjon, da det foreløpig ikke finnes effektive eller tilgjengelige legemidler for å stanse sykdomsforløpet.

Bakgrunn

Andelen av den mer smittsomme UK-varianten (B.1.1.7) er økende i Norge, noe som kan føre til en ny smittebølge. Store deler av risikogruppene for alvorlig sykdom er fortsatt uvaksinert. En ny bølge med mange smittede vil derfor kunne føre til mange sykehusinnleggelser og dødsfall. Vi har nå et potensielt kort tidsrom hvor målrettet og strategisk vaksinerings kan redusere de mest alvorlige følgene av en ny smittebølge. Ved mangel på vaksiner og med fare for alvorlig sykdom og død i uvaksinerte risikogrupper, kan vi ikke anvende like høye beviskrav for å endre et doseregime som i situasjoner med lavt smittepress. Beslutninger må da tas basert på generell kunnskap om vaksinasjon og tilgjengelig data for covid-19 vaksiner.

I dette dokumentet legger vi frem argumenter og motargumenter knyttet til en forlengelse av tidsintervallet mellom dosene for mRNA-vaksinene fra nåværende 3-4 uker til 6 uker. Vurderingene bygger hovedsakelig på studier av vaksinen fra BioNTech/Pfizer.

Behandlingsalternativ ved Covid-19

12 måneder inn i Covid-19-pandemien er det fortsatt svært begrenset med effektive legemidler for behandling av etablert sykdom.

I den tidlige sykdomsfasen som domineres av virusreplikasjon, er det studert en rekke antivirale legemiddel, uten påvist signifikant effekt. Nylig har monoklonale antistoffer vist effekt i den tidlige fasen, men disse er ikke foreløpig tilgjengelige for bred bruk og forutsetter tidlig og intravenøs behandling. De fremsteg som er gjort i behandlingen av Covid-19, har hovedsakelige vært bedre klinisk håndtering som følge av mer erfaring med sykdommen, og bruk av legemidler for å dempe inflammasjon.

Det er kjent at de med høy alder og de med flere underliggende sykdommer løper høyere risiko for alvorlig forløp, men det finnes fortsatt store individuelle variasjoner innen disse gruppene. For enkelte, særlig i disse grupper, som får SARS-CoV-2 infeksjon, finnes det foreløpig ikke effektive eller tilgjengelige legemiddel for å stanse sykdomsforløpet. Prevensjon av alvorlig sykdomsforløp vil derfor i mange tilfeller kun være mulig med ikke-medisinske smitteverntiltak som hindrer smitte, eller gjennom vaksinasjon.

Beregninger rundt økt intervall mellom dosene

Flere modelleringsforsøk med ulike parametere tyder på at et økt intervall mellom dosene vil kunne redusere sykdomsbyrden av SARS-CoV-2 [1-4]. Dersom effekten etter første dose er mer enn 50 % av effekten etter andre dose i å forhindre sykdom og død, vil et forlenget intervall mellom dosene bidra til å redusere det totale antallet syke/døde i en situasjon med begrenset vaksinekapasitet.

Eksempel nedenfor illustrerer hvor mange som vil være beskyttet på kort sikt ved å:

- 1) Holde tilbake halvparten av dosene for å sikre 2 doser med 3 ukers intervall

2) Bruke alle tilgjengelig doser til å vaksinere flere personer med første dose

Hvis beskyttelsen etter 2 doser er 90 %, og beskyttelse etter 1 dose er 60 % og vi har 1 million doser tilgjengelig, vil scenariene ovenfor bli som følger:

1) 2 dose regime = 450 000 personer beskyttet

2) 1 dose regime = 600 000 personer beskyttet

Både Storbritannia og Finland anbefaler et intervall mellom dosene for mRNA-vaksiner på inntil 12 uker basert på data fra modelleringsstudier i tillegg til generelle teoretiske vurderinger basert på vaksinekunnskap.

Vaksinasjon

Immunrespons etter 1.dose

De aller fleste får en påvisbar antistoffrespons (IgG) allerede etter en dose med mRNA vaksine, med en gradvis økning de påfølgende ukene [5]. Det er gjennomgående lavere antistoffnivåer hos de eldre enn hos yngre voksne etter én dose, og kun om lag halvparten av de vaksinerte får nøytraliserende antistoffer etter én vaksinedose [6-8]. Fase 2-studier med mRNA vaksinerne viser betydelig høyere nivåer av bindende og nøytraliserende antistoffer etter 2. dose [6, 8, 9]. For BioNTech/Pfizer-vaksinen er nivået av nøytraliserende antistoffer på samme nivå som for personer med gjennomgått infeksjon først etter 2 vaksinedoser [5, 9, 10]. Det antas at nøytraliserende antistoffer beskytter mot SARS-CoV-2, men det er ikke fastslått et eksakt korrelat mellom antistoffnivå og beskyttelse mot sykdom. Det induseres lave T-celle responser etter kun én dose med mRNA-vaksine, og det ser ut til at 2 vaksinedoser er nødvendig for å få en god T-celle respons [8]. Dyrestudier med mus og primater viser også en god og sannsynlig funksjonell immunrespons etter en dose mRNA vaksine [11-13]. Varigheten av immunitet etter SARS-CoV-2 infeksjon eller vaksinasjon er fortsatt usikker. Studier har dokumentert antistoffer og hukommelsesceller over åtte måneder etter infeksjon. Det er dokumentert signifikant stigning i hukommelses B-celler spesifikke for spike-proteinet (inkludert reseptor bindende domene) etter én dose mRNA-vaksine, og antall hukommelsesceller øker ytterligere etter 2 doser [14]. Som for andre vaksiner, er det rimelig å anta at 2 doser vil gi en mer langvarig beskyttelse enn bare 1 dose. Sett under ett indikerer immunologiske data at én dose vil redusere sannsynligheten for infeksjon, og at en eventuell infeksjon vil resultere i en raskere og bedre immunrespons enn hos personer som ikke er vaksinert. En dose vil dermed kunne forhindre sykdom eller gi et mildere sykdomsforløp til en viss grad. Det er sannsynlig at man i ukene etter vaksinering vil oppnå en gradvis «modning» av immunresponsen som vil føre til økende effekt mot sykdom.

Beskyttelse mot infeksjon, symptomatisk sykdom, alvorlig sykdom og død etter 1.dose

Effektdata som informerer om beskyttelse mot alvorlig sykdom og død er de viktigste kriteriene som ligger til grunn for vurderinger av tidsintervallet mellom dosene. I tillegg kommer beskyttelse mot infeksjon og evne til å smitte andre.

Fase 3 studiene viser en sannsynlig høy effekt mot sykdom i den korte perioden fra 2 uker etter 1. dose til 2. dose settes med 89 % (52-97 %) beskyttelse for vaksinen fra BioNTech/Pfizer [15] og 92 % (89-97 %) for vaksinen fra Moderna [7]. Data fra fase III-studiene støttes av resultater fra undersøkelser i land med høy vaksinasjonsaktivitet.

En observasjons-studie fra Israel beregnet effekt mot infeksjon til 46 % (40-51 %), effekt mot symptomatisk sykdom til 57 % (50-63 %), effekt mot sykehusinnleggelser til 74 % (56-86 %) og effekt mot død til 72 % (19-100 %) i perioden 14-20 dager etter 1. dose med vaksinen fra BioNTech/Pfizer. Effekten mot alle overnevnte punkter økte ytterligere i perioden 21-27 dager etter 1. dose, men

tallmaterialet var ikke godt nok til å vise signifikante forskjeller [16]. Tilsvarende er det i en annen studie fra Israel observert reduksjon på 75 % (72-84 %) mot infeksjon og 85 % (71-92 %) mot symptomatisk sykdom blant helsearbeidere [17].

En annen studie rapporterte 52% (30-68%) beskyttelse mot infeksjon de første 4 ukene etter vaksinerings [18]. Når de samme dataene ble analysert daglig opp til dag 24 ble det funnet en gradvis økning av effekt mot SARS-CoV-2 infeksjon fra dag 14 til 21, da ble den estimert til 91 % (83-98 %) før effekten så flatet ut den siste uken av observasjonstiden [19].

Det har vært reist spørsmål om i hvilken grad beskyttelse etter en dose også oppnås for eldre som generelt responderer dårligere på vaksiner. En stor studie fra Storbritannia viste imidlertid svært god effekt av én dose av vaksinen fra BioNTech/Pfizer vaksine hos eldre personer [20]. Effekt mot symptomatisk sykdom ble estimert til 70 % (59-78 %) og 61 % (41-73 %) for de over henholdsvis 80 og 70 år 28-34 dager etter vaksinerings. Beskyttelse mot sykehusinnleggelse var 80 % etter en dose med enten vaksinen fra AstraZeneca eller den fra BioNTech/Pfizer, og BioNTech/Pfizer vaksinen beskyttet 85 % mot død. Studien viste videre stabil effekt for en dose Pfizer-vaksine fra 4 til 6 uker etter vaksinerings. En annen studie fra Storbritannia støtter disse resultatene, og viste effekt mot sykehusinnleggelse på 71 % (47-91 %) blant eldre over 80 år [21].

I en skotsk studie som inkluderte alle aldersgrupper som fikk BioNTech/Pfizer-vaksinen, ble beskyttelse mot sykehusinnleggelse beregnet til 85% (76-91%) i perioden 28 til 34 dager etter 1. dose, og til 68 % (53-79 %) i perioden 35-41 dager etter 1.dose [22].

Ved jevnlig testing av helsepersonell for SARS-CoV-2 etter en dose BioNTech/Pfizer-vaksine ble det påvist 4 ganger reduksjon i asymptomatisk infeksjon etter 12 dager og en antydning til lavere virusmengde hos vaksinerte som ble infisert [23]. Oppfølgingsperioden var her opp til 6 uker og UK-varianten (B.1.1.7) dominerte blant de smittede. Effekt mot asymptomatisk infeksjon etter en dose støttes også av data fra USA som indikerer ca. 80 % beskyttelse fra 10 dager etter 1. dose mRNA vaksine [24]. Tilsvarende funn av lavere virusload er vist i to ytterligere studier [25, 26].

Usikkerheter ved forlengelse av intervallet mellom dosene

Varighet av immunrespons og beskyttelse

Det er fremdeles usikkert hvor lenge beskyttelsen etter 1.dose varer. De kliniske studiene og oppfølgingsstudier fra Israel, Storbritannia og USA viser at beskyttelsen ser ut til å øke de første tre ukene etter 1. dose for deretter å flate ut mot 6 uker. Det finnes ikke evidens for at beskyttelsen etter 1.dose varer lengre enn 6 uker, og det er teoretisk mulig at effekten kan falle raskt i påfølgende uker. Selv om antistoffnivåene vil kunne falle, er det samtidig grunn til å tro at en modning av immunresponsen vil kunne motvirke dette ved at antistoffbindingen blir sterkere.

Optimal beskyttelse inntreffer først 1-2 uker etter 2.dose. En forlengelse av intervallet mellom dosene vil kunne innebære noe økt risiko for gjennombrudds-infeksjoner sammenliknet med et kortere intervall. Det er viktig at vaksinerte opplyses om dette slik at de kan ta eventuelle forhåndsregler inntil de har fått begge vaksinedosene.

Det foreligger så lang svært begrenset data på beskyttende effekt av vaksinasjon mot utvikling av alvorlig COVID-19 sykdom hos immunsupprimerte. Det er sannsynlig at vaksinen vil gi beskyttelse, men at denne er vesentlig lavere hos individer med visse typer immunmodulerende behandling som gir alvorlig immunsuppresjon, for eksempel som ved hematologisk kreft, immunsviktsykdom, benmargstransplanterte, organtransplanterte og lignende tilstander. Med dagens kunnskap mener vi derfor at der det er mulig bør det tilrettelegges for intervall på 3-4 uker mellom dosene for mRNA-vaksiner til disse gruppene. Pasientene må også få informasjon om at de får best beskyttelse først noe

tid etter 2. vaksinedose. Selv om de er vaksinert, bør de fortsette å følge de til enhver tid gjeldende smittevernanbefalingene for risikogrupper.

Et annet usikkerhetsmoment er knyttet til spørsmålet om en økning av intervallet mellom dosene påvirker effekten etter 2. dose. Hukommelsesceller (både T og B-celler) er påvist etter en dose med mRNA vaksiner og vil sannsynligvis ha minst like god evne til å danne en sekundær respons (booster-respons) etter 2. dose selv om intervallet etter 1. dose er økt med flere uker. Denne antagelsen støttes også av data for vektorvaksinene og en-dosevaksiner gitt til personer som har gjennomgått infeksjon (4-8 måneder etter infeksjon). Det forventes ikke at et utvidet intervall mellom dosene vil påvirke bivirkningsprofilen ved vaksiner.

Betydning for spredning og utvikling av nye varianter

Det har vært bekymring for at en utsettelse av 2. dose over lengre tid i store befolkningsgrupper kan føre til økt mutasjonsfare på grunn av lav immunitet. Dette kan teoretisk føre til utvikling og spredning av nye virusvarianter som helt eller delvis kan omgå naturlig eller vaksineindusert immunitet [27]. Rapporter om varianter med slike egenskaper fra Sør-Afrika og Brasil har gjort denne bekymringen enda mer aktuell, selv om disse virusvariantene har oppstått ved stor smittespredning i en ikke-vaksinert befolkning. Det foreligger imidlertid også gode argumenter for at en utsettelse av 2. dose kan forsinke og motvirke en slik utvikling. Så lenge én dose har en beskyttende effekt mot de nye variantene og strategien bidrar til en reduksjon i antall smittede og redusert virusmengde hos de som smittes, er det grunn til å tro at en utsettelse av 2. dose vil kunne redusere faren for både utvikling og spredning av nye varianter.

Risiko for svikt i leveranser

Inntil videre finnes det to godkjente mRNA-vaksiner fra BioNTech/Pfizer og Moderna. BioNTech/Pfizer utgjør den største delen av vaksineleveranser som Norge har tatt imot så langt. Gitt den høye hastigheten for vaksineproduksjon vil det fortsatt være en risiko for forsinkelser i produksjon og distribusjon. Per i dag er anbefalingen at dose 2 settes mellom 3-4 uker etter den første dosen, noe som gir en viss tidsreserve dersom det oppstår forsinkelser. Med et utsatt intervall til dose 2 vil denne tidsreserven reduseres, slik at det ikke kan garanteres at en forsinkelse ikke vil medføre redusert beskyttelse etter den første dosen. Risikoen for svikt i leveranser vurderes generelt lavere for BioNTech/Pfizer, fordi produsenten har klart å levere forespeilet antall doser og har kompensert uforventede forsinkelser innen kort tid. For vaksinen fra Moderna forsetter man inntil videre med å holde tilbake dose 2, slik produsenten har bedt om. Med et økende volum av doser som forventes i 2. og 3. kvartal må det revurderes om ikke det vil være mulig å sende ut alle doser med en gang, uten at halvparten av dosene holdes tilbake for å sikre dose 2.

Referanser

1. Saad-Roy, C.M., et al., *Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimes*. Science, 2021: p. eabg8663.
2. Tuite, A.R., et al., *Alternative Dose Allocation Strategies to Increase Benefits From Constrained COVID-19 Vaccine Supply*. Ann Intern Med, 2021.
3. Barnabas, R.V. and A. Wald, *A Public Health COVID-19 Vaccination Strategy to Maximize the Health Gains for Every Single Vaccine Dose*. Ann Intern Med, 2021.
4. Paltiel, A.D., A. Zheng, and J.L. Schwartz, *Speed Versus Efficacy: Quantifying Potential Tradeoffs in COVID-19 Vaccine Deployment*. Ann Intern Med, 2021.
5. Saadat, S., et al., *Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2*. JAMA, 2021.

6. Mulligan, M.J., et al., *Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults*. Nature, 2020. **586**(7830): p. 589-593.
7. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting—December 17, 2020—FDA briefing document—Moderna COVID-19 vaccine*.
8. Jackson, L.A., et al., *An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(20): p. 1920-1931.
9. Sahin, U., et al., *BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans*. medRxiv, 2020: p. 2020.12.09.20245175.
10. Krammer, F., K. Srivastava, and V. Simon, *Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine*. medRxiv, 2021: p. 2021.01.29.21250653.
11. Pardi, N., et al., *Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses*. J Exp Med, 2018. **215**(6): p. 1571-1588.
12. Corbett, K.S., et al., *Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(16): p. 1544-1555.
13. Vogel, A.B., et al., *A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates*. bioRxiv, 2020: p. 2020.09.08.280818.
14. Goel, R.R., et al., *Longitudinal Analysis Reveals Distinct Antibody and Memory B Cell Responses in SARS-CoV2 Naive and Recovered Individuals Following mRNA Vaccination*. medRxiv, 2021: p. 2021.03.03.21252872.
15. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, December 10, 2020, FDA Briefing Document, Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine*.
16. Dagan, N., et al., *BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting*. New England Journal of Medicine, 2021.
17. Amit, S., et al., *Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients*. Lancet, 2021. **397**(10277): p. 875-877.
18. Chodick, G., et al., *The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence*. medRxiv, 2021: p. 2021.01.27.21250612.
19. Hunter, P.R. and J. Brainard, *Estimating the effectiveness of the Pfizer COVID-19 BNT162b2 vaccine after a single dose. A reanalysis of a study of 'real-world' vaccination outcomes from Israel*. medRxiv, 2021: p. 2021.02.01.21250957.
20. Lopez Bernal, J., et al., *Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England*. medRxiv, 2021: p. 2021.03.01.21252652.
21. Hyams, C., et al., *Assessing the Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 COVID-19 Vaccination in Prevention of Hospitalisations in Elderly and Frail Adults: A Single Centre Test Negative Case-Control Study*. SSRN Electronic Journal, 2021.
22. Vasileiou, E., et al., *Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People*. SSRN Electronic Journal, 2021.
23. Weekes, M., et al., *Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection*. Authorea, preprint, 2021.
24. Tande, A.J., et al., *Impact of the COVID-19 Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Pre-Procedural COVID-19 Molecular Screening*. Clinical Infectious Diseases, 2021.
25. Levine-Tiefenbrun, M., et al., *Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination*. medRxiv, 2021: p. 2021.02.06.21251283.
26. Petter, E., et al., *Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2*. medRxiv, 2021: p. 2021.02.08.21251329.
27. Bieniasz, P., *The case against delaying SARS-CoV-2 mRNA vaccine boosting doses*. Clin Infect Dis, 2021.

COVID-19 VAKSINASJONSPROGRAMMET

Vurderinger rundt anbefaling om kun én dose vaksine til personer som tidligere har gjennomgått covid-19

17.03.2021



Anbefaling

Folkehelseinstituttet anbefaler at for personer med tidligere påvist SARS-CoV-2 infeksjon (godkjent PCR-test, antigen test eller antistofftest), er en dose koronavaksine tilstrekkelig for å oppnå optimal beskyttelse. Det anbefales også at personer med tidligere påvist SARS-CoV-2 infeksjon bør vente minst 3 måneder fra infeksjon til vaksinasjon.

Immunrespons etter gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon

Immunresponsen ved en SARS-CoV-2 infeksjon involverer alle deler av immunforsvaret.

De aller fleste danner antistoffer mot SARS-CoV-2 etter gjennomgått infeksjon. Generelt har de med et mer alvorlig sykdomsforløp høyere antistoffnivåer. Serologiske tester er oftest rettet mot nukleokapsid- og spike-proteinet. En del tester kan også se på antistoffer rettet mot en spesifikk del av spike-proteinet, det såkalte reseptorbindende domenet (RBD), som også er området majoriteten av de nøytraliserende antistoffene er rettet mot (1).

Det er stor heterogenitet i immunresponsen etter gjennomgått infeksjon, men nøytraliserende antistoff mot RBD ses hos en stor del av pasienter og ses tidlig etter symptomdebut fra naive B-celler, som indikerer at denne delen av spike-proteinet er veldig immunogent (2).

CD4+ T hjelpercelle responsen er sentral og skjer som regel i alle SARS-CoV-infeksjoner og mot flere deler av SARS-CoV-2, inkludert spike-proteinet, men også mot nukleokapsid og matrix (3).

Aktiverte CD4+ T-celler kan oppdages så tidlig som noen dager etter symptomdebut, og tidlig T-cellerespons er assosiert med mildere og kortere sykdom (4). CD4+ T-celler kan videreutvikles til flere mer definerte celletyper og antas å ha en viktig rolle i slimhinneimmunitet i både øvre og nedre luftveier. I tillegg har CD4+ celler en kritisk rolle i B-celle aktivering, og graden av aktivering av SARS-CoV-2 spesifikke CD4+ T-celler er vist å være korrelert med nivå av IgG antistoffer mot Spike (3).

CD8+ T-celler har en viktig rolle ved å drepe virusinfiserte celler, og i likhet med CD4+ celler, reagerer de på et bredt sortiment av antigener i SARS-CoV-2, inkludert spike-, nukleokapsid-, M- og en del andre ikke-strukturelle proteiner. CD8+ T-celler kan ses tidlig etter symptomdebut, og bedre respons er forbundet med bedre sykdomsutfall (1).

Varigheten av immunitet etter gjennomgått Covid-19 er vist å være langvarig i oppfølgingsstudier. I en større kohortstudie på 188 individer, og med oppfølgingstid på opptil 8 måneder, ble flere deler av immunologisk hukommelse studert, inkludert antistoff mot Spike og RBD, nøytraliserende antistoffer og hukommelses B- og T-celler. Man fant stabile nivåer av anti-Spike og anti-RBD antistoffer etter 6-8 måneder, en halveringstid på T-hukommelsesceller (ca. 120 dgr) som var sammenlignbar med den for gulfebervaksine, og fremfor alt høye nivåer av spike og RBD-spesifikke hukommelses-B celler etter 8

måneder. Disse dataene gir en indikasjon på immunologisk hukommelse mot SARS-CoV-2, med flere elementer av hukommelsen rettet mot spike-proteinet og RBD (5).

Beskyttelse etter gjennomgått Covid-19

I flere oppfølgingsstudier fra personer med gjennomgått Covid-19 finner man svært liten risiko for reinfeksjoner. Videre indikerer data at reinfeksjoner innen 10 måneder er sjeldne, og den infektete er i stor grad asymptomatisk. I tillegg har de med høy sannsynlighet mer kortvarig virusutskillelse og lavere virusnivåer, slik at smittsomheten sannsynligvis er betydelig redusert når reinfeksjoner skjer. I mange av de rapporterte reinfeksjonene, har man ikke funnet noen videre spredning av smitte fra individer ved reinfeksjon.

Bakgrunn

I en rapport fra ECDC viste man til 6 bekreftede reinfeksjoner, der ingen av disse hadde noen sekundærtilfeller, slik at det ikke bekreftet videre smittespredning. I en annen rapport fra irske HIQA, fant man ved litteratursøk 17 rapporter om reinfeksjoner. Ingen av disse hadde forårsaket videre smitte (6, 7).

I en britisk studie blant helsepersonell fulgte man 12 541 personer (11 634 seronegative og 1 177 seropositive), med regelmessig PCR test annenhver uke og serologiske analyser annen hver måned i perioden april-desember 2020. Man fant 223 infeksjoner blant seronegative individer og kun 3 reinfeksjoner (der 2 var asymptomatiske og 1 mild symptomatisk). Beskyttelse mot reinfeksjon (asymptomatisk og symptomatisk samlet) ble beregnet til 91,9% (8).

I en studie fra Qatar, undersøkte man over 43 000 personer som hadde gjennomgått Covid-19 basert på positiv serologi, for tegn på PCR-bekreftet reinfeksjon. Man fant 129 sannsynlige reinfeksjoner. Resultatene ble sammenliknet med en seronegativ kohort på nesten 150 000 individer, og man kunne estimere en beskyttelse mot reinfeksjon på 95,2% etter gjennomgått Covid-19 under oppfølgingstiden på opptil syv måneder (median 16,3 uker) (9).

I en annen britisk studie blant helsepersonell, fant man 44 reinfeksjoner blant 6 614 seropositive personer i perioden juni-desember. Sammenliknet med den seronegative kohorten, ble beskyttelse mot reinfeksjon estimert til 83% etter gjennomgått Covid-19, men det bemerkes at studien ikke inkluderte de med serokonversjon blant de som initialt var negative for SARS-CoV-2 antistoffer, slik at den estimerte beskyttelsen sannsynligvis er undervurdert (10, 11).

Det er uklart i hvilken grad en person med gjennomgått infeksjon er beskyttet ved eksponering, men i en studie av ett massivt SARS-CoV-2 utbrudd på en fiskebåt, ble 104 av 120 personer på båten infektet. 3 personer hadde gjennomgått Covid-19 tidligere og ingen av disse ble infektet (12).

Immunrespons etter vaksinasjon mot SARS-CoV-2

Respons blant individer med gjennomgått infeksjon i de kliniske studiene

Personer som har gjennomgått infeksjon vil i forbindelse med infeksjonen få en såkalt "priming" av immunresponsen. Den første vaksinedosen vil da virke som en boosterdose, et fenomen som er beskrevet tidligere i bla studier ved varicella-zoster og meslingvaksinasjon, der antistoff og cellulære immunresponser er betydelig sterkere ved vaksinasjon av personer som hadde gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon sammenliknet med personer uten tidligere infeksjon (13, 14).

I tillegg til målbare immunresponser (antistoffer, nøytralisasjon) i serum, er det rimelig å anta at de som tidligere har gjennomgått covid-19 vil ha en form for slimhinneimmunitet, blant annet i form av så kalte vevsfaste hukommelses T-celler, som kan være vel så viktige mht til beskyttelse.

mRNA vaksine: BioNTech/Pfizer og Moderna

Nylig er det publisert flere studier med data på antistoffresponser, T-celleresponser og epidemiologisk data etter en dose mRNA vaksine på personer med gjennomgått Covid-19. Samlet viser disse en utmerket respons allerede etter første dose for personer som har gjennomgått Covid-19, og i flere av studiene bedre responser enn det som ses etter andre dose blant personer uten tidligere infeksjon. Denne gode antistoffresponsen ser også ut til å være uavhengig av hvor lang tid det har gått fra tidligere infeksjon. I en av disse studiene fant man i tillegg effektiv nøytralisasjon av den såkalte sørafrikanske varianten, 501Y.V2 (B.1.351), etter en dose mRNA vaksine blant personer med gjennomgått Covid-19. I tillegg har nylig publiserte data fra den britiske SIREN studien, vist lavere

insidens av infeksjon for de med gjennomgått infeksjon etter en dose vaksine, enn det som ses etter andre dose i personer uten tidligere infeksjon.

AstraZeneca

I data fra AstraZenecas fase III studier, finnes immunologisk data der det er rapportert serokonversjonsraten (≥ 4 -fold) og antistoffnivåer blant seropositive og seronegative ved start. Blant seropositive individer ble det observert en booster respons etter første dose, med gjennomsnittlig 13 ganger økt anti-S-bindende antistoffnivå sammenliknet med før vaksinasjon. Nivået av både anti-S-bindende antistoffer og nøytraliserende antistoffer var betydelig høyere blant seropositive etter første dose sammenliknet med seronegative som hadde fått 2 doser vaksine. Seropositive personer fikk ingen ytterligere økning av antistoffresponsen etter dose 2 sammenliknet med dose 1.

Bakgrunn

I en studie fra Baltimore, studerte man vaksineresponsen etter 1 dose av mRNA vaksine (Moderna eller Pfizer-BioNTech). Det var totalt 59 deltakere som var delt i 3 grupper; en gruppe som ikke hadde gjennomgått infeksjon, en gruppe som var seropositive og hadde hatt asymptomatisk infeksjon, en gruppe som var seropositive og hadde hatt symptomatisk infeksjon. Alle ble testet dag 0, 7, 10 og 14 etter vaksinasjon. De med tidligere gjennomgått infeksjon, uansett om den var symptomatisk eller asymptomatisk, hadde en nøytralisasjon og antistoffrespons som lignet en klassisk boosterrespons, med kjapp og høy økning av antistoffer og med nivåer høyere enn de høyeste nivåene av pasienter med gjennomgått Covid-19 (15).

I en annen lignende studie fra Mount Sinai i New York, studert man vaksinerespons blant 109 individer, der 48 hadde gjennomgått Covid-19 infeksjon. Individer med gjennomgått Covid-19 infeksjon, hadde etter 1 dose mRNA vaksine 10-folds antistoffnivåer sammenliknet med seronegative individer etter 2 doser mRNA vaksiner. I samme studie så man på bivirkningsfrekvensen blant 231 vaksinerte, der 83 hadde gjennomgått infeksjon, og fant at bivirkningsprofilen etter 1 dose vaksine på de med tidligere gjennomgått infeksjon, lignet tydelig bivirkningsprofilen hos seronegative individer etter 2 doser mRNA vaksine (16).

I en tredje amerikansk studie av vaksinasjon med mRNA vaksine (Moderna eller Pfizer-BioNTech), fant man 1000-folds økning av nøytraliserende antistoffnivåer etter en dose vaksine hos 10 personer med gjennomgått Covid-19. Man testet i tillegg nøytralisasjon mot SARS-CoV-2 etter vaksinasjon og fant at alle sera kunne nøytralisere både den opprinnelige Wuhan-varianten, men også den såkalte sørafrikanske varianten, 501Y.V2 (B.1.351) (17).

En kasus-kontroll studie av helsearbeidere i London viste 140 folds økning i anti-S antistoffer etter vaksinering med én dose BioNTech/Pfizer vaksine etter tidligere mild eller asymptomatisk SARS-CoV-2 infeksjon, klart høyere enn antistoffresponsen hos seronegative individer etter 2 vaksinedoser (18). Lignende utmerket antistoffrespons etter 1 dose er også vist å være uavhengig av tid fra gjennomgått infeksjon (19).

Også T-celleresponser er studert i en britisk studie der man fant kraftig økt T-cellerespons i tillegg til nøytraliserende antistoff etter vaksinasjon med én dose BioNTech Pfizer vaksine blant seropositive (20).

I nylig publiserte data fra SIREN-studien, er det viset lavere insidens av SARS-CoV-2 infeksjon >21 d etter første vaksinedose av BioNTech/Pfizer mRNA vaksinen, sammenliknet med det som ses >7 d etter andre dosen blant personer uten tidligere infeksjon. I tillegg ses samme lave insidens etter 2 doser som etter 1 dose for de med tidligere gjennomgått infeksjon (10).

Fra AstraZenecas vaksinstudier, er det også studert antistoffresponser etter gjennomgått infeksjon, og disse viste klart høyere antistoffnivåer etter 1 dose for de med gjennomgått infeksjon, enn det som ses etter andre dose blant personer uten tidligere infeksjon. De som var seropositive ved studiestart hadde vært asymptomatiske.

Optimalt intervall fra gjennomgått infeksjon og vaksinasjon mot SARS-CoV-2

Ved vaksineregime med kortere intervall produseres høyere antistoffnivåer raskere. Samtidig gir for korte intervall ikke like varige responser som når lengre intervall brukes, og av denne grunn siteres ofte et minimum intervall til boosterdose på 3-4 måneder som det immunologisk mest optimale (21).

Etter første vaksinedose, omdannes en del naive B-celler til hukommelses B-celler og plasmaceller. Av plasmacellene som produseres etter første eksponering, vil de fleste ha kort levetid (milt, lymfeknuter) mens en mindre del vil ha en lang levetid (benmarg). Etter boosterdose, videreutvikles hukommelses B-cellene til plasmaceller, og antistoffer mot antigenet kan produseres i større mengde, men også med en høyere affinitet (bindingsstyrke) (22).

I tiden etter den første eksponeringen (priming) og før booster dosen, gjennomgår de genererte antigen-spesifikke hukommelses B-cellene flere viktige prosesser, blant annet en affinitetsmodning der overflateimmunoglobulinene over tid får høyere affinitet, slik at de ved reeksponering aktiveres av

lavere nivåer av antigen. Foruten modningsprosesser, spiller sannsynligvis andre faktorer inn på optimalt tidsintervall for boosterdose. Ved for tidlige booster doser, kan gjenværende antistoffer og effektorceller virke hemmende på dose 2 gjennom å binde antigenene som gis ved vaksinasjonen, eller gjennom suppresjon mediert via Fc reseptorer på B-celler (22).

Som konklusjon finnes det gode grunner til å anta at det vil være immunologiske fordeler med å vente minimum 3-4 måneder før vaksinasjon av personer med tidligere gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon. I tillegg finnes det en stor mengde data fra oppfølgingsstudier som viser at det er svært sjeldent med reinfeksjoner før 6 måneder, slik at naturlig immunitet vil være beskyttende i minst 6 måneder.

Varighet av beskyttelse etter vaksinasjon

Foreløpig foreligger det kun data for beskyttelse på inntil 3 måneder etter andre vaksinedose for vaksinen fra Moderna. Vi regner allikevel med at beskyttelsen vil vedvare minst 6 måneder hos immunfriske basert på erfaringer fra andre vaksiner og beskyttelse sett hos individer med gjennomgått covid-19. Således antar vi at beskyttelse etter vaksinasjon med en dose hos personer som har gjennomgått covid-19 tidligere vil være tilsvarende lang, og kanskje enda lenger.

Blant personer med nedsatt immunrespons (eldre, de med underliggende sykdommer eller de som behandles med immunsupprimerende medisiner) kan det være behov for oppfriskingsdoser hyppigere enn for immunfriske.

Varighet av beskyttelse vil være avhengig av hvor mye koronaviruset endrer seg og i hvilken grad det oppstår virusvarianter som unnslipper immunresponsen etter vaksinasjon. Dersom vaksineeffekten mot nye varianter viser seg å være betydelig lavere enn mot villtypen, og slike varianter skulle dominere i Norge, vil det lenger frem kunne bli aktuelt med oppfriskingsdoser – enten med den samme vaksinen eller en vaksine som baserer seg på en ny variant av viruset. Hvor hyppig det vil være behov for slik revaksinasjon er ikke klarlagt, men både vaksineprodusenter og regulatoriske myndigheter forbereder for slike scenarier.

Implementering

Det er en relativt liten andel av befolkningen som har gjennomgått covid-19, slik at omfanget av denne anbefalingen vil være begrenset. Via informasjonsbrev til kommunene og RHF'ene er det kommunisert at det kan videreformidles til vaksinatørene at de skal spørre den som skal vaksineres om de tidligere har gjennomgått sykdommen. Vurderingen bør gjøres på bakgrunn av sykehistorien til den som skal vaksineres, altså at innbyggeren selv svarer ja eller nei på dette spørsmålet forutfor vaksinasjon. Personen skal ikke testes på ny før vaksinasjon, og dersom det er usikkerhet rundt om vedkommende har gjennomgått covid-19 eller ikke gis to doser vaksiner med intervall anbefalt av Folkehelseinstituttet.

I SYSVAK vil den vaksinerte bli registrert med kun 1. dose av den aktuelle vaksinen. Vaksiner som settes i et 2-doseregime registreres vanligvis i SYSVAK med 1. dose og 2. dose. Et alternativ vil være å utvikle en egen entydig variabel for å indikere at disse personene bare skal ha 1 dose av koronavaksinasjon, men det vil ta uforholdsmessig mye tid og ressurser å implementere dette både i SYSVAK, SYSVAK-nett og i EPJ. Et alternativ for den vaksinerte er å sammenstille informasjon fra SYSVAK om vaksinasjon med informasjon fra MSIS laboratoriedatabasen om positive prøvesvar dersom den vaksinerte også har fått et positivt prøvesvar for covid-19 etter gjennomgått test. Både vaksinasjonsstatus i SYSVAK og covid-19 prøvesvar er tilgjengelig på helsenorge.no for innbygger og i kjernejournal for helsepersonell. I kjernejournal kan helsepersonell både søke på covid-19 prøvesvar og på covid-19 vaksinasjoner for de aktuelle personene.

Oppsummering

Gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon gir en bred immunrespons som i de fleste tilfellene ser ut til å være minst like god som den man oppnår ved vaksinasjon. Oppfølgingsdata viser at naturlig infeksjon gir en meget god beskyttelse mot reinfeksjon de første 6-12 månedene.

Det finnes per i dag flere gode studier som indikerer en meget god immunrespons og god beskyttelse mot infeksjon etter én vaksinedose for personer med gjennomgått infeksjon. I de fleste av disse studier er antistoff- og T-celleresponsen, samt beskyttelse mot infeksjon, bedre etter én vaksinedose for personer med gjennomgått infeksjon enn det som ses etter andre dose hos personer uten tidligere infeksjon.

Ut fra generelle immunologiske betraktninger antas det å være gunstig å vente minimum 3 måneder før vaksinasjon av personer med tidligere gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon. I tillegg finnes det en stor mengde data fra oppfølgingsstudier som viser at det er svært sjeldent med reinfeksjoner før 6 måneder, slik at naturlig immunitet vil være beskyttende i minst 6 måneder.

Referanser

1. Rydzynski C, Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020;183(4):996-1012.e19.
2. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2. 2021:2020.11.03.367391.
3. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-501.e15.
4. Tan CW, Chia WN, Qin X, Liu P, Chen MI, Tiu C, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nature biotechnology*. 2020;38(9):1073-8.
5. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Faliti CE, Ramirez SI, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. 2020:2020.11.15.383323.
6. ECDC. Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response.
7. Ireland HIAQA-. Evidence summary of reinfection and the duration of antibody responses following SARS-CoV-2 infection. 2020.
8. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. 2020.
9. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. 2021:2021.01.15.21249731.
10. Hall Vea. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study). preprints with The Lancet. 2021.
11. Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk E, Simmons R, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. 2021:2021.01.13.21249642.
12. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(11).
13. Macaladad N, Marcano T, Guzman M, Moya J, Jurado F, Thompson M, et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine*. 2007;25(11):2139-44.

14. Ovsyannikova IG, Dhiman N, Jacobson RM, Vierkant RA, Poland GA. Frequency of Measles Virus-Specific CD4⁺ and CD8⁺ T Cells in Subjects Seronegative or Highly Seropositive for Measles Vaccine. 2003;10(3):411-6.
15. Saadat S, Tehrani ZR, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. 2021:2021.01.30.21250843.
16. Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. 2021:2021.01.29.21250653.
17. Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1. 2021:2021.02.05.21251182.
18. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. Lancet (London, England). 2021.
19. Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2021;26(6).
20. Prendecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. Lancet (London, England). 2021.
21. Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, Knobloch J, Kern P, Vollmar J, et al. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. Vaccine. 2002;20(7):1157-62.
22. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2010;17(7):1055-65.