



Folkhälsomyndigheten

Beslutsunderlag för utvidgad rekommendation om en andra påfyllnadsdos covid-19-vaccin

Till alla personer 65 år och äldre, samt personer 18–64 år med Downs syndrom och personer 18–64 år med måttlig till allvarlig immunbrist



Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/. En del av våra titlar går även att beställa som ett tryckt exemplar från Folkhälsomyndighetens publikationsservice, publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, april 2022.

Artikelnummer: 22086

Om publikationen

Detta beslutsunderlag har tagits fram inför beslut om utvidgad rekommendation om en andra påfyllnadsdos till alla personer 65 år och äldre, samt personer 18–64 år med Downs syndrom och personer 18–64 år med måttlig till allvarlig immunbrist.

Folkhälsomyndigheten

Lisa Brouwers

T.f. Avdelningschef

Innehåll

Beslutsunderlag för utvidgad rekommendation om en andra påfyllnadsdos covid-19-vaccin .	1
Om publikationen	3
Innehåll	4
Förkortningar och definitioner	6
Sammanfattning	8
Vaccinationstäckning första påfyllnadsdos	8
Fortsatt smittspridning av covid-19	8
Skydd efter första påfyllnadsdosen avtar	8
Ökat skydd efter en andra påfyllnadsdos hos personer 60 år och äldre	9
Utvidgad rekommendation om en andra påfyllnadsdos	9
Introduktion	10
Övergripande mål för vaccination mot covid-19 i Sverige	10
Störst risk för allvarlig sjukdom hos äldre och personer med måttlig till allvarlig immunbrist	10
Tidigare vaccinationsstrategier och uppnådd vaccinationstäckning	10
Aktuell frågeställning ur ett folkhälsoperspektiv	12
Metod	13
Kunskapsgenomgång	14
Fortsatt smittspridning av covid-19	14
Ökad smittspridning av covid-19 leder åter till fler sjukhusinläggningar i Europa	14
Omikron med subvarianter är mer smittsam än tidigare virusvarianter	15
Resistens upptäckt mot BA.2 för monoklonalen sotrivimab	16
Nyare subvarianter av omikron och rekombinationer	16
Skydd efter första påfyllnadsdosen avtar	17
Avklingande antikroppssvar och skydd 4-5 månader efter en första påfyllnadsdos (dos 3)	17
Ökat skydd efter en andra påfyllnadsdos	19
Tillgängliga vacciner för en andra påfyllnadsdos och kommande uppdaterade covid-19-vacciner	20
De två nya omikronvarianterna BA.1 och BA.2 sannolikt två nya serotyper	20

Internationell utblick	21
Genomförbarhet och acceptans	23
Nytta–riskvärdering	24
Diskussion	26
Rekommendationer	27
Kunskapsluckor	29
Uppföljning	30
Referenser	31

Förkortningar och definitioner

Ct	Cykeltröskeln (Ct) för PCR-analys återspeglar styrkan av signalen i ett positivt prov. Ett prov med lågt Ct-värde innehåller från början högre viruskoncentration jämfört med ett prov med högt Ct-värde analyserat med samma metod. När man jämför Ct-värdet mellan olika PCR-analyser och saknar en standardkurva är det viktigt att samtliga parametrar i analyskedjan är standardiserade och kalibrerade för att få likvärdig PCR-effektivitet och först då kan Ct-värdet användas som ett grövre kvantifieringsmått.
EMA	European Medicines Agency (Europeiska läkemedelsverket) utvärderar och godkänner läkemedel och vacciner inom EU
EU	European Union (Europeiska unionen)
GMT	Geometric mean titer
GVH	Graft versus Host reaktion - en avstötningsreaktion som kan uppstå efter organtransplantation
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidensintervall
mRNA	messenger Ribonucleic Acid (budbärar-RNA)
Nosokomialt förvärvat	Infektion som uppstår i samband med vård eller behandling
Off-label	Termen ”off label” definieras som användning av ett läkemedel som avviker från den godkända produktresumén, såsom användning på icke godkänd indikation, med avvikande dos eller med avvikande administrationsätt.
PAL	Patientansvarig läkare
Reaktogenicitet	Övergående symtom som kan uppstå under de närmsta dagarna efter vaccination och som är kopplade till den förväntade aktiveringen av immunsystemet. Dessa kan vara lokala symtom vid instickstället såsom ömhet, rodnad, svullnad och klåda samt mer allmänna symtom såsom huvudvärk, feber, frossa, trötthet, sjukdomskänsla, muskelvärk och illamående. Reaktogeniciteten följs och rapporteras vid alla kliniska prövningar av vacciner.

Samhällsförvärvad	Varje infektion som uppstår utan samband med vård eller behandling.
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome corona virus 2
Skyddseffekt	Vaccinets skyddseffekt är ett mått på i vilken omfattning vaccinet ger skydd mot sjukdom, i en prospektiv randomiserad placebokontrollerad studie (jämför med det engelska uttrycket vaccine efficacy).
SÄBO	Särskilt boende för äldre
US FDA	Myndigheten United States Food and Drug Administration utvärderar och godkänner läkemedel och vaccin i USA.
Vaccineffektivitet	Vaccineffektivitet är ett mått på vilken effekt vaccinet får i en vaccinerad population, dvs. vilken nedgång i sjukdomsförekomst som uppnås när vaccinet kommer i allmänt bruk (jämför med det engelska uttrycket vaccine effectiveness).

Sammanfattning

Risken för att utveckla allvarlig covid-19-sjukdom har under hela pandemin varit högst hos äldre och personer med måttlig till allvarlig immunbrist, inklusive personer med Downs syndrom. De utvecklar alla ett lägre immunsvaret efter vaccination, och det klingar därför också av snabbare än hos yngre respektive immunkompetenta personer. Sedan den 14 februari 2022 rekommenderar Folkhälsomyndigheten en andra påfyllnadsdos till personer 80 år och äldre, till dem som bor på särskilt boende för äldre och till personer med hemtjänst eller hemsjukvård. Nu föreslås att den rekommendationen utvidgas till fler grupper.

Vaccinationstäckning första påfyllnadsdos

I slutet av mars, 2022 hade 62,4 procent av svenska befolkningen 18 år och äldre fått tre doser covid-19-vaccin. I gruppen 70 år och äldre var andelen över 90 procent, och 83 procent i gruppen 60–69 år.

Fortsatt smittspridning av covid-19

Sedan i början av mars, 2022 rapporterar ett antal länder i Europa ökad smittspridning, och därmed antingen fler sjukhusinläggningar eller lägre minskning av antalet sjukhusinläggningar. Vecka 12 registrerades cirka 900 sjukhusvårdade i Sverige, varav 30 personer behövde intensivvård. Detta motsvarar cirka 90 per en miljon invånare. Samtidigt rapporterade åtminstone 27 länder i Europa fler än 100 sjukhusvårdade per en miljon invånare. Fem av dessa länder (Frankrike, Irland, Lettland, Slovakien och Österrike) hade fler än 300 sjukhusvårdade per en miljon invånare, ytterligare tio länder hade 200–300 sjukhusvårdade per en miljon invånare och tolv länder hade 100–200 sjukhusvårdade per en miljon invånare.

Vecka 12 gjorde Folkhälsomyndigheten också en stickprovsundersökning i ett representativt urval av befolkningen för att få en bild av förekomsten av covid-19 infektioner i Sverige. Undersökningen visade att cirka 1,4 procent av befolkningen var infekterade med covid-19 vilket visar att det fortfarande sker en stor smittspridning i svenska samhället. Detta kan jämföras med 7–8 procent infekterade i Storbritannien samma tidsperiod som också hade fler sjukhusvårdade.

Sekvenseringsanalyser av cirkulerande omikronvirus visar att subvarianten BA.2 dominerar i landet (>90%) sedan vecka 10. Dessutom visar studier att den monoklonala antikroppen sotrivimab, som används terapeutiskt vid allvarlig covid-19-sjukdom, inte är verksamt mot BA.2 varför behovet av vaccinskydd har ökat igen.

Skydd efter första påfyllnadsdosen avtar

Skyddet som erbjuds efter tre doser mRNA-vaccin avtar med tiden, enligt immunologiska och epidemiologiska studier. Redan tre till fyra månader efter en första påfyllnadsdos (för de flesta dos 3) minskar de neutraliserande antikropparna och skyddet mot covid-19-infektion som är orsakad av den nu dominerande

omikronvarianten BA.2. Däremot är skyddet mot allvarlig sjukdom och död bättre än skyddet mot en symtomatisk infektion. Vaccineffektiviteten mot allvarlig infektion som leder till sjukhusvård tre månader efter vaccination i två nordiska studier då huvudsakligen BA.2 cirkulerade är cirka 80 procent hos personer 65 år och äldre. Denna signal om sjunkande skydd stärks av nya data från Storbritannien som observerar en vaccineffektivitet om cirka 70 procent mot BA.1 och BA.2 från 70 dagar eller mer efter dos 3.

Ökat skydd efter en andra påfyllnadsdos hos personer 60 år och äldre

I de första studierna från Israel där personer 60 år och äldre erbjöds en andra påfyllnadsdos (för de flesta dos 4) observeras att skyddet mot infektion orsakad av omikron är kortvarigt men skyddet mot allvarlig sjukdom består under en första 6-10 veckorsperiod som nu passerat för studiedeltagare i olika studier. Fortsatt uppföljning pågår för att följa skyddet över tid. I en mindre studie av yngre sjukvårdspersonal noterades inte samma goda skydd som hos äldre. En fjärde dos har visats vara säker i samtliga gjorda studier och ger ett gott immunsvär.

Då smittspridningen nu ökar i delar av Europa, har nio europeiska länder de senaste tre månaderna valt att rekommendera en fjärde dos till äldre och personer med medfödd eller förvärvad immunbrist. Nederländerna har även inkluderat personer med Downs syndrom efter studier av immunsvär hos denna målgrupp. I april, 2022 har även Australien och USA utfärdat rekommendation för en andra påfyllnadsdos.

Utvidgad rekommendation om en andra påfyllnadsdos

Folkhälsomyndigheten bedömer att smittspridningen fortfarande är så pass omfattande i Sverige och Europa att en andra påfyllnadsdos (dos 4 eller 5) nu rekommenderas till de mest sårbara grupperna, med start vecka 14:

- alla personer 65 år och äldre, samt
- personer 18 år och äldre med Downs syndrom
- personer 18 år och äldre med måttlig till allvarlig immunbrist.

Målet är som tidigare att förhindra allvarlig sjukdom och död.

Med tanke på det aktuella smittläget vill Folkhälsomyndigheten understryka vikten av att alla vaccinerar sig mot covid-19. Vaccinen skyddar de flesta mot allvarlig sjukdom och död. Pandemin är inte över och ett skydd kommer att behövas under lång tid framöver. De som inte ännu vaccinerat sig rekommenderas därför att påbörja vaccination mot covid-19, och de som påbörjat vaccinationen rekommenderas att fullfölja och uppdatera sina vaccinationer enligt rekommendationerna.

Alla som får en andra påfyllnadsdos i vår förväntas även att erbjudas en ny påfyllnadsdos i höst.

Introduktion

Övergripande mål för vaccination mot covid-19 i Sverige

Målet för vaccinationsinsatsen i Sverige är att förhindra allvarlig sjukdom och död i covid-19. Detta mål kan uppnås genom att vaccinera enskilda individer (direkt skydd), få en hög vaccinationstäckning i hela befolkningen och vaccinera vård- och omsorgspersonal (indirekt skydd).

Störst risk för allvarlig sjukdom hos äldre och personer med måttlig till allvarlig immunbrist

Risken för att utveckla allvarlig covid-19-sjukdom har under hela pandemin varit högst hos äldre och personer med måttlig till allvarlig immunbrist (1, 2). Även personer med Downs syndrom har en ökad morbiditet och mortalitet (3). Alla dessa grupper utvecklar ett lägre immunsvar efter covid-19 vaccination, och det klingar därför av snabbare än hos yngre, immunkompetenta personer (4-9).

Tidigare vaccinationsstrategier och uppnådd vaccinationstäckning

Under 2021 erbjöds grundvaccination med covid-19-vaccin till alla vuxna 18 år och äldre, och den 28 september kom även rekommendation om en första påfyllnadsdos (dos 3) till personer som bor på särskilt boende oavsett ålder, till personer med hemtjänst eller hemsjukvård oavsett ålder och till alla över 80 år (10). Denna rekommendation följde på ett större utbrott av covid-19 i Israel i juli 2021 som orsakades av avklingande antikroppssvar och vaccineffekt (11).

Rekommendationen om en första påfyllnadsdos utvidgades den 27 oktober till att även omfatta personer 65–79 år och personal inom särskilt boende, hemtjänst och hemsjukvård (12). Därefter har alla vuxna 18 år och äldre successivt erbjudits en tredje dos, initialt med sex månaders intervall mellan dos 2 och 3. Detta intervall kortades först till fem månader och den 31 januari 2022 förkortades det till tre månader för alla över 18 år, eftersom omikronvarianten visade sig vara mer smittsam än tidigare SARS-CoV-2 varianter.

Grupperna med allvarlig immunbrist rekommenderades en extra primärvaccinationsdos (dos 3) hösten 2021 (13) och har sedan fått en första påfyllnadsdos (dos 4). Även personer med måttlig immunbrist har ofta på initiativ av patientansvarig läkare fått en extra primärvaccinationsdos. Gruppen med Downs syndrom har följt de generella nationella rekommendationerna för covid-19 vaccination av riskgrupper utan några särskilda rekommendationer.

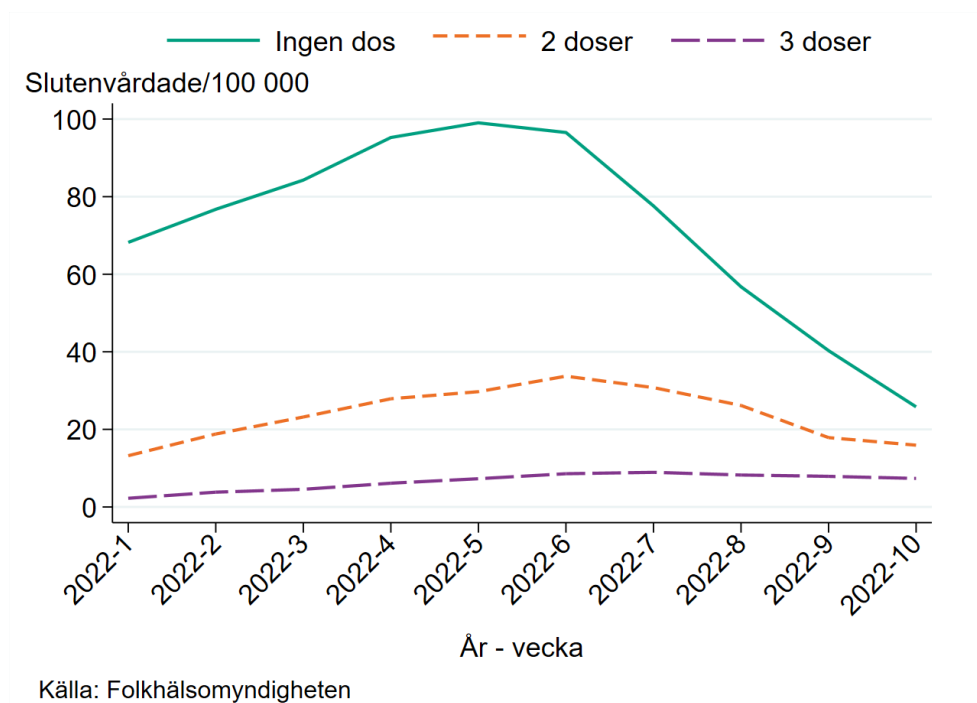
Vecka 12 hade 62,4 procent av svenska befolkningen 18 år och äldre fått tre doser covid-19-vaccin. Tabell 1 visar andelen vaccinerade i olika åldersgrupper.

Tabell 1. Uppnådd genomsnittlig vaccinationstäckning på nationell nivå för dos 3, per åldersgrupp i den vuxna befolkningen, uppmätt i vecka 12, 2022.

Åldersgrupp	Vaccinationstäckning 3 doser (%)
18–29 år	33
30–39 år	41
40–49 år	56
50–59 år	72
60–69 år	83
70–79 år	90
80–89 år	92
90 år och äldre	90

Uppnådd vaccinationstäckning i Sverige för tre doser ska jämföras med länderna inom EU/EEA där i slutet av mars 2022 83,3 procent av personer 18 år och äldre fått två doser covid-19 vaccin och 63,5 procent fått en första påfyllnadsdos. Tre doser covid-19 vaccin skyddar väl mot sjukhusvård jämfört med två doser, men antalet inläggningar ökar långsamt under januari-februari även i denna grupp.

Figur 1. Antal nya ovaccinerade patienter i slutenvård med laboratoriebekräftad covid-19 per 100 000 invånare och antal nya patienter i slutenvård med laboratoriebekräftad covid-19 vaccinerade med två respektive tre doser per 100 000 invånare. Rullande medelvärde över tre veckor, vecka 1 2022 till vecka 10 2022, för personer 65-79 år.



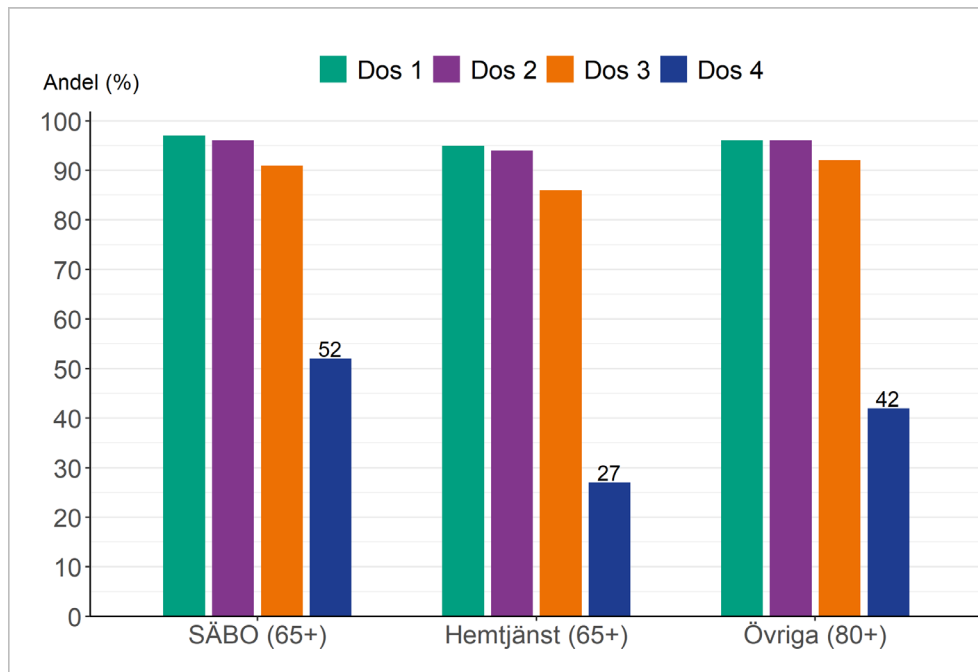
Från Israel kom nya rapporter om ökat antal sjukhusinläggningar cirka fyra månader efter dos 3 och avklingande antikroppssvar mot tidigare virusvarianter kunde uppmätas, samtidigt som omikronvarianten BA.1 och så småningom även

BA.2 började spridas i Sverige (14). Den 14 februari 2022 kom därför en rekommendation från Folkhälsomyndigheten om en andra påfyllnadsdos (dos 4) till

- personer som bor på särskilt boende
- personer med hemtjänst eller hemsjukvård
- personer som är 80 år och äldre.

Denna vaccinationsinsats har nu inletts i samtliga regioner, och figur 2 visar uppnådd nationell vaccinationstäckning för de tre grupperna. Täckningen för en andra påfyllnadsdos i gruppen 80 år och äldre varierar kraftigt mellan regionerna, 27–61 procent, medan variationen främst på särskilt boende är mindre.

Figur 2. Uppnådd genomsnittlig vaccinationstäckning på nationell nivå för doserna 1–4 hos personer 65 år och äldre på särskilt boende (SÄBO), personer med hemtjänst och personer 80 år och äldre uppmätt i vecka 12, 2022.



Källa: Folkhälsomyndigheten

Aktuell frågeställning ur ett folkhälsoperspektiv

Det här beslutsunderlaget utgår från tre frågeställningar:

- Finns behov av att sänka åldern för rekommendationen om en andra påfyllnadsdos för att inkludera personer 65 år och äldre?
- Finns behov av att rekommendera en andra påfyllnadsdos till personer 18 år och äldre med Downs syndrom?
- Finns behov av att rekommendera en andra påfyllnadsdos till personer 18 år och äldre med måttlig till allvarlig immunbrist?

Metod

Informationen i detta beslutsunderlag är hämtad från en genomgång av den vetenskapliga litteraturen, nationella sjukdomsövervakningsrapporter i WHO:s Europaregion och statistik från Our World in Data samt regelbundet återkommande europeiska och nordiska videokonferenser om epidemiologi, cirkulerande SARS-CoV-2 varianter och uppnådd vaccinationstäckning.

Kunskapsgenomgång

Fortsatt smittspridning av covid-19

Ökad smittspridning av covid-19 leder åter till fler sjukhusinläggningar i Europa

Sedan i början av mars, 2022 rapporterar ett antal länder i Europa ökad smittspridning av covid-19, och orsakar därmed antingen fler sjukhusinläggningar eller lägre minskning av antalet sjukhusinläggningar. Eftersom omikrons subvarianter är mer smittsamma än tidigare virusvarianter och immunsvaret efter vaccination eller infektion inte skyddar lika bra mot omikronvarianten som mot tidigare virusvarianter leder detta till att många personer insjuknar. I Sverige registrerades i vecka 12 cirka 900 sjukhusvårdade, varav 30 personer behövde intensivvård. Detta motsvarar cirka 90 per en miljon invånare. Jämfört med de scenarier som Folkhälsomyndigheten presenterat är detta en långsammare minskning än väntat. Samtidigt hade fem europeiska länder fler än 300 sjukhusvårdade personer per 1 miljon invånare (Frankrike, Irland, Lettland, Slovakien och Österrike) (se tabell 2), medan tio länder hade fler än 200 personer per 1 miljon invånare (Belgien, Bulgarien, Danmark, Estland, Island, Polen, Rumänien, Schweiz, Storbritannien och Ungern) och elva länder hade 100–200 sjukhusvårdade personer per 1 miljon invånare (Cypern, Finland, Italien, Kroatien, Malta, Nederländerna, Portugal, Slovenien, Spanien, Tjeckien och Tyskland) (15). I tabell 2 anges om antalet sjukhusvårdade i respektive land är på nedgång eller uppgång. Övriga länder hade färre än 100 sjukhusvårdade per en miljon. För de länder som rapporterar sjukhusvårdade per åldersgrupp hade Storbritannien och Österrike främst en ökning i gruppen 60 år och äldre, vilket även Israel rapporterat då de valde att rekommendera en andra påfyllnadsdos med start 2 januari, 2022. Inget europeiskt land rapporterar in uppgifter om sjukhusvård i olika riskgrupper.

De som vårdas på sjukhus med laboratorieverifierad covid-19-infektion kan delas in i tre kategorier:

1. personer som vårdas för komplikationer av covid-19
2. personer med samhällsförvärd covid-19 som behöver sjukhusvård av annan orsak
3. personer med nosokomialt förvärd covid-19 (infektion som uppstår i samband med vård) som redan sjukhusvårdas av en annan orsak.

De två sistnämnda kategorierna utgör en stor andel av dem som sjukhusvårdas under den pågående omikronvågen (cirka hälften av dem med covid-19 som vårdas på en vanlig vårdavdelning och en tredjedel av dem som vårdas på intensivvårdsavdelning) men andelen varierar mellan de undersökta länderna (16).

Tabell 2. Europeiska länder med fler än 100 sjukhusvårdade med covid-19 per 1 miljon invånare i vecka 12, 2022.

Land	Antal sjukhusvårdade med covid-19 per 1 miljon invånare i vecka 12, 2022	Trend
Belgien	227	↗↗
Bulgarien	293	↘
Cypern	189	↘
Danmark	223	↘
Estland	254	↘
Finland	175	↗
Frankrike	303	↗↗
Irland	314	↗↗
Island	260	↘
Italien	156	↗
Kroatien	150	↘
Lettland	467	↘
Malta	149	↗
Nederländerna	109	↗
Polen	205	↘
Portugal	112	↘
Rumänien	233	↘
Schweiz	228	↗
Slovakien	404	↘
Slovenien	133	↘
Spanien	188	↗
Storbritannien	245	↗↗
Tjeckien	158	↘
Tyskland	160	↗
Ungern	203	↘
Österrike	357	→

↗ = ökning, ↗↗ = snabb ökning, → = avstannad nedgång, ↘ = fortsatt nedgång (15).

Omikron med subvarianter är mer smittsam än tidigare virusvarianter

Omikron och dess subvarianter BA.1, BA.1.1, BA.2, och BA.3 är mer smittsamma än tidigare varianter av SARS-CoV-2 (17), och dessa har nu helt ersatt deltavarianten som cirkulerade i Europa under hösten 2021. Initialt orsakade subvarianten BA.1 en första våg i december 2021–januari 2022 i större delen av Europa, och i de flesta länder följdes den av en ny BA.2-våg med start i januari 2022 men övergången gick olika fort i olika länder. BA.2 har visats vara än mer smittsam än BA.1 men orsakar inte mer allvarlig sjukdom (18).

I Europa identifierades omikronvarianten BA.2 först i Danmark vid årsskiftet 2021/2022 och den spred sig sedan mycket snabbt till Sverige och Norge. Vecka 10 var BA.2 den totalt dominerande varianten i Sverige med 93 procent av

sekvenserade prover, medan BA.1.1 stod för 2,5 procent och BA.1 för 2 procent (19). BA.2 spreds från Skåne i söder och norrut främst under veckorna 8-10.

En stickprovsundersökning bland ett representativt urval av svenska befolkningen vecka 12 visar att 1,4 procent hade en pågående covid-19 infektion (20). I Storbritannien samma vecka var andelen infekterade 7–8 procent i befolkningen vilket stämmer väl överens med det höga antalet sjukhusvårdade i landet (21). Det varierar mellan länderna i Europa när BA.2 började dominera och hur lång tid som gick mellan BA.1- och BA.2-vågen. Detta kan spela viss roll för hur smittspridningen ser ut just nu. Sverige fick tillsammans med Danmark och Norge en tidig BA.2-våg och antalet sjukhusvårdade minskar nu, men inte så fort som förväntat, och BA.2 fortsätter att orsaka sjukdom i vårt land. Länderna Belgien, Frankrike, Irland och Storbritannien har nu alla en kraftig senare våg av BA.2 - orsakade infektioner. Se tabell 2.

Omikron BA.2 ersätter som nämnts ovan nu snabbt omikron BA.1 i Europa. De två subvarianternas genom skiljer sig åt signifikant och de identifierades först i november 2021 i två olika världsdelar: BA.1 identifierades först i södra Afrika (Botswana och Sydafrika) och BA.2 identifierades först på Filippinerna. BA.2 har nyligen nått Sydafrika, så kunskaperna om omikron som kom från Sydafrika under senhösten 2021 är bara delvis vägledande för vad vi kan förvänta oss i Europa där båda varianterna nu cirkulerar. Under en kort period har en subvariant BA.3 identifierats i många europeiska länder men inte fått någon större spridning.

Resistens upptäckt mot BA.2 för monoklonalen sotrivimab

Det har blivit extra aktuellt att förhindra allvarlig sjukdom med hjälp av covid-19-vaccin eftersom den godkända monoklonala antikroppen sotrivimab (22), VIR-7831 (GlaxoSmithKline, Vir Biotechnology), har bristande terapeutisk effekt mot BA.2, enligt nya data från Europa och Nordamerika. FDA begränsade den 25 mars användningen av sotrivimab i 10 stater där BA.2 står för över 50 procent av de sekvenserade virusvarianterna (23). Denna begränsning utvidgades redan den 30 mars till ytterligare 20 amerikanska stater eller territorier.

Bakgrunden till denna begränsning presenteras nyligen i en så kallad preprint där neutralisation av alla godkända monoklonala antikroppar mot covid-19-infektion redovisades, och funnit att sotrivimab har en nedsatt neutraliserande förmåga mot BA.2. De två långverkande monoklonala antikropparna i Evusheld (tixagevimab och cilgavimab) har dock tillsammans en fortsatt god neutraliserande förmåga (24). I EU är Evusheld godkänt för prevention av covid-19-infektion (25). Eventuellt kan den framöver användas även i terapeutiskt syfte för patienter med nedsatt immunsvaret eller allvarlig sjukdom av annan orsak, i form av s.k. off label användande.

Nyare subvarianter av omikron och rekombinationer

Två nya subvarianter av omikron har under april 2022 rapporterats från Botswana och Sydafrika, BA.4 and BA.5. Efter att de identifierats i januari 2022 respektive

februari 2022 har undersökningar påbörjats rörande smittsamhet, förmåga att undvika immunitet uppkommen efter tidigare genomgången covid-19 infektion eller vaccination och allvarlighetsgrad av kliniska symtom. Inga resultat är färdiga från dessa undersökningar men första sekvenseringsdata indikerar att dessa virusvarianter skiljer sig ytterligare från ursprungsvarianten jämfört med de vanligast förekommande subvarianterna BA.1 och BA.2 och skulle därmed enligt WHO och ECDC kunna leda till en ny ökad spridning. ECDC påpekar dock i sin analys att data än så länge är preliminära och mer resultat behövs för en analys av situationen (26, 27). BA.4 och BA.5 har rapporterats från följande europeiska länder men ingen större spridning förekommer ännu: Belgien, Danmark, Storbritannien och Tyskland.

I tillägg har ett flertal rekombinationer mellan delta/BA.1 (deltacron) och omikronsubvarianterna BA.1/BA.2 rapporterats (t ex XE). Av dessa har XE fått störst samhällsspridning med fler än 1000 sekvenserade fall i Storbritannien (28) och några enstaka fall har rapporterats från andra länder inklusive Japan. Enligt de första beräkningarna är XE 12 procent mer smittsam än BA.2 (28). Fortsatt övervakning av XE och andra rekombinationer sker kontinuerligt.

Skydd efter första påfyllnadsdosen avtar

Epidemiologiska data talar för att omikronsubvarianterna inte bara har en högre smittspridning än tidigare varianter, utan också kan infektera personer med immunitet efter tidigare naturlig infektion eller vaccination (29). Förmågan att neutralisera omikronvarianten och dess subvarianter är bättre hos personer som endera har s.k. hybridimmunitet efter vaccination och naturlig infektion eller som fått tre doser covid-19 vaccin (grundvaccination med två doser och en första påfyllnadsdos) (30, 31).

Ovaccinerade som endast infekterats med omikronvarianten BA.1 verkar inte vara skyddade mot tidigare virusvarianter (t ex alfa, delta) visat vid antikroppsanalyser (32). Detta skulle kunna ha betydelse för om nästa virusvariant som sprids har sitt ursprung ur dessa virusvarianter, snarare än omikronvarianten. Däremot verkar en genomgången BA.1-infektion ge skydd mot en BA.2-infektion eftersom reinfektioner förekommer men är ovanliga.

Avklingande antikroppssvar och skydd 4-5 månader efter en första påfyllnadsdos (dos 3)

Avklingande immunitet uppmättes i en mindre klinisk prövning utförd i Israel där en kohort av sjukvårdspersonal (n = 1 050) erbjöds Comirnaty eller Spikevax minst fyra månader efter en första påfyllnadsdos (dos 3) (14). För omikron (B.1.1.529) sågs 4–6 gånger lägre neutraliserande antikropptiter jämfört med för deltavarianten, i serumprover tagna cirka fem månader efter dos 3. Ett antal av studiedeltagarna hade vid denna tidpunkt inga mätbara neutraliserande antikroppar mot omikron även om de hade mätbara antikroppar mot vildtyp och deltavarianten. Samtliga studiedeltagare uppvisade 10-faldigt högre neutraliserande

antikroppshalter mot vildtyp, delta och omikronvarianten två veckor efter dos 4, oberoende av om de fått Comirnaty eller Spikevax. Se tabell 3.

Tabell 3. Neutraliserande antikroppstitrar (GMT) uppmätta fem månader efter att en dos 3 administrerats (Comirnaty eller Spikevax) och två veckor efter dos 4 mot Wuhan-Hu-1 (vildtyp), B.1.617.2 (delta) och B.1.1.529 (omikron) (14). Två veckor efter dos 4 observerades signifikant ökning av neutraliserande antikroppar mot alla tre ingående virusvarianter inklusive omikron jämfört med före vaccination. Dock noteras 4–6 gånger lägre halter av neutraliserande antikroppar mot omikron än mot delta.

Vaccin	5 mån efter dos 3 Vildtyp (GMT)	5 mån efter dos 3 Delta (GMT)	5 mån efter dos 3 Omikron (GMT)	2 veckor efter dos 4 Vildtyp (GMT)	2 veckor efter dos 4 Delta (GMT)	2 veckor efter dos 4 Omikron (GMT)
Comirnaty	136,6	57	12,7	1 542	638	136,3
Spikevax	101,6	49,3	14,2	1 162	771,0	102,7

I en alldeles ny undersökning av vaccineffektivitet efter dos 3 utförd i Storbritannien där endera omikron BA.1 eller BA.2 cirkulerade rapporteras cirka 70 procents skydd [BA.1 72,5 procent (95 % KI 64,5 to 78,7) och BA.2 70 procent (95 % KI 49,3 to 82,2)] sjuttio dagar efter att dos 3 givits (33). Se tabell 4.

Tabell 4. Vaccineffektivitet mot sjukhusvård uppmätt efter dos 1, 2 och 3 i en registerstudie utförd i Storbritannien (33). Avklingande skydd observeras redan 70 dagar eller mer även efter dos 3 mot såväl omikronsubvarianterna BA.1 som BA.2.

Dos	Intervall (dagar)	Vaccineffektivitet % (95 % KI)	Vaccineffektivitet % (95 % KI)
		BA.1	BA.2
1	0 – 27	-	-
	28+	24,2 (-12 – 49)	38,1 (-53 – 75)
2	0 – 13	-	-
	14 – 174	63,3 (47 – 75)	69 (27 – 87)
	175+	32,4 (11 – 49)	49,9 (7 – 73)
3	0 – 6	-	-
	7 – 13	91,6 (66 – 98)	-
	14 – 34	83,2 (75 – 89)	87,3 (57 – 96)
	35 – 69	80,5 (75 – 85)	83,3 (71 – 91)
	70+	72,5 (65 – 79)	70,0 (49 – 82)

En motsvarande signal av avklingande vaccineffektivitet främst mot BA.2 har noterats även i en nordisk studie där avklingande vaccineffektivitet mot syrgasberoende covid-19-infektion efter tre covid-19 vaccindoser observerades hos personer 65 år och äldre efter en BA.2 infektion 82 procent (95 % KI 56-93) jämfört med en BA.1 infektion 92 procent (95 % KI 83-97 under perioden december 2021 till mars 2022 (34). Även resultat från en nyligen genomförd studie från Qatar visar också ett lägre skydd mot sjukhusvård och död vid infektioner

orsakade av BA.2 jämfört med BA.1 och tidigare virusvarianter, även om konfidensintervallen var vida (35).

Ökat skydd efter en andra påfyllnadsdos

I december 2021 ökade antalet sjukhusvårdade fall i Israel. För att utvärdera möjligheten av att erbjuda den israeliska befolkningen en andra påfyllnadsdos, gavs en fjärde dos till en kohort sjukvårdspersonal. Immunsvaret i denna kohort beskrivs ovan men man analyserade också skyddseffekten mot den cirkulerande omikronvarianten B.1.1.529 (14). En mindre skyddseffekt om högst 65 procent observerades mot symtomatisk infektion. Skydd mot allvarlig infektion gick ej att bedöma i denna studie då den var för liten. Författarna konkluderade att en fjärde dos ger ett bra immunsvaret även mot omikron B.1.1.529, att en fjärde dos var säker och inte orsakade några nya okända biverkningar i detta mindre studiematerial och att den inducerade en måttlig skyddseffekt mot omikron B.1.1.529. Antikroppssvar och cell-medierat svar analyserades också hos en tysk kohort av sjukvårdspersonal (n=26) som gavs en andra påfyllnadsdos (36). I denna kohort uppmättes neutraliserande antikroppar mot följande SARS-CoV-2 varianter alfa, beta, delta och omikronsubvarianterna BA.1 och BA.2. Neutraliserande antikropstitrar mot omikronsubvarianterna var väsentligt lägre än övriga virusvarianter och tre genombrottsinfektioner orsakade av BA.1 observerades i denna mindre kohort. T-cellsaktivering kunde dokumenteras hos samtliga studiedeltagare och ingen av de BA.1 infekterade utvecklade allvarlig sjukdom.

Då sjukhusinläggningarna fortsatte öka i Israel och 10-faldigt högre neutraliserande antikroppar mot den cirkulerande omikronvarianten kunde uppmätas hos de som fått en fjärde dos jämfört med dem som fått tre doser började man den 2 januari 2022 erbjuda en andra påfyllnadsdos (dos 4) till personer 60 år och äldre. Ett tidsintervall om minst fyra månader mellan dos 3 och 4 rekommenderades. I ytterligare en observationell registerstudie omfattande 1,1 miljoner individer, 60 år och äldre, jämfördes vaccineffektiviteten mellan den grupp som fått dos 4 med gruppen som endast fått dos 3 (37). Studien genomfördes 15–27 januari 2022. Efter 12 dagar hade antalet fall av covid-19-infektion minskat med 50 procent i gruppen som fått dos 4, och fallen av allvarlig infektion hade minskat med 75 procent. Även i denna studie bedömdes säkerhet och inga nya eller oväntade biverkningar rapporterades. Sjukdomsövervakningen till och med vecka 12 visar en fortsatt reduktion i antalet sjukhusvårdade (personlig kommunikation).

Tillgängliga vacciner för en andra påfyllnadsdos och kommande uppdaterade covid-19-vacciner

US FDA har godkänt de båda mRNA-vaccinerna Comirnaty och Spikevax för administration som en andra påfyllnadsdos till individer 50 år och äldre (38). Dessutom beslutade FDA att godkänna administration av Comirnaty från 12 års ålder till vissa grupper med immunbrist och Spikevax från 18 års ålder till dessa grupper. Se tabell 4.

I EU/EEA har EMA valt att istället för ett godkännande, gemensamt med ECDC uttala ett stöd för en andra påfyllnadsdos till personer 80 år och äldre eftersom dessa svarar med ett lägre immunsvaret efter vaccination och har en högre risk för allvarlig covid-19 infektion hänvisande till data från Israel där en fjärde dos givits till personer 60 år och äldre utan att någon säkerhetssignal uppstått och en god skyddseffekt observerats sex-tio veckor efter vaccination (39). Vid en ökad risk för allvarlig sjukdom i åldern 60-80 år kan också en fjärde dos för dessa åldersgrupper bli aktuell men de båda myndigheterna poängterar att varje land ansvarar för dessa nationella rekommendationer. De omnämner till sist att nya uppdaterade mRNA vacciner innehållande omikronvarianten nu går i klinisk prövning. Resultat väntas i början av sommaren 2022. De båda mRNA-vaccinproducenterna har utvecklat vaccinkandidater som innehåller omikronvarianten i monovalenta eller bivalenta kombinationsvacciner (omikron + Wuhan-Hu-1). Om prövningarna utfaller väl kan uppdaterade monovalenta eller bivalenta vacciner vara tillgängliga på den svenska marknaden redan hösten 2022 och kan vara aktuella för höstens vaccinationsinsatser.

De två nya omikronvarianterna BA.1 och BA.2 sannolikt två nya serotyper

Anledningen till att flera SARS-CoV-2 varianter kanske kommer att behövas i framtida vacciner är att de sannolikt utgör mer än en serotyp. Uppkomsten av de muterade BA.1- och BA.2-varianterna kan bero på ett immunologiskt tryck från uppkommen immunitet efter naturlig infektion och vaccinationer i befolkningar som ger fördelar till nya antigena varianter. Med särskilda tekniker kan serotypning ske (jämför engelskans antigenic cartography) (40). Tidiga analyser visar att de tidiga virusvarianterna alfa, beta, delta, gamma och my bildar ett större kluster medan BA.1 och BA.2 har utvecklats till två skilda och distinkt egna begynnande kluster. Detta behöver följas precis på samma sätt som redan görs för influensavirus och har stor betydelse för den förväntade effekten av dagens och framtidens uppdaterade vacciner.

Internationell utblick

Flera av de länder som använder mRNA-vaccinen Comirnaty och Spikevax rekommenderar sedan en till tre månader en andra påfyllnadsdos till äldre i olika åldrar och till personer med måttlig och/eller allvarlig immunbrist. Se tabell 5. I Nederländerna rekommenderas också kortare tid mellan påfyllnadsdoserna till personer med Downs syndrom eftersom man noterat ett lägre immunsvaret och en ökad risk för allvarlig sjukdom i den gruppen.

Tabell 5. Översikt över länder som i april 2022 infört en andra påfyllnadsdos samt de grupper som rekommendationen gäller.

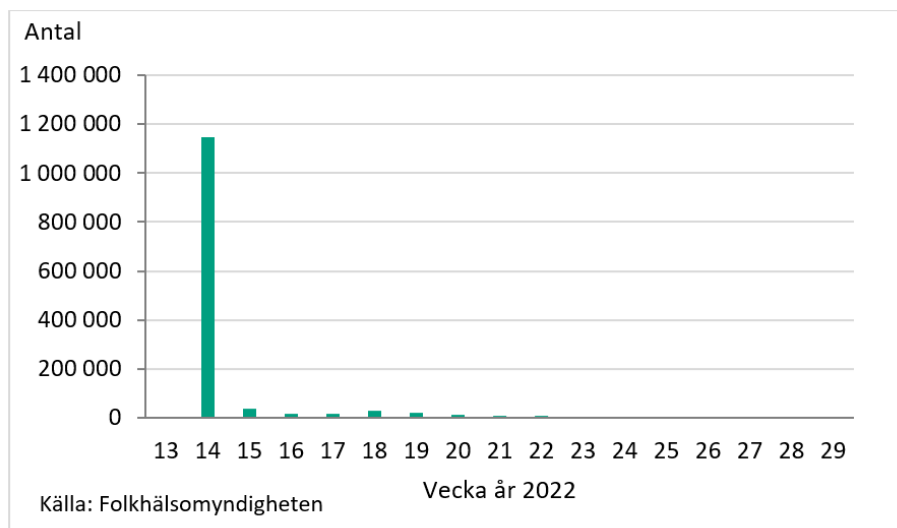
Land	Tid mellan 1:a och 2:a påfyllnadsdosen	Rekommenderade grupper
Australien	4 månader	Personer 65 år och äldre Personer boende på särskilt boende för äldre Personer 16 år och äldre med allvarlig immunbrist Aboriginer och Torres Strait Islanders 50 år och äldre
Cypern	5 månader	Personer 70 år och äldre Personer boende på särskilt boende för äldre Personer med immunbrist Omvårdspersonal Sjukvårdspersonal
Finland	3 månader	Personer 80 år och äldre Personer boende på särskilt boende för äldre Personer från 12 års ålder med allvarlig immunbrist
Frankrike	3 månader	Personer 80 år och äldre Särskilda rekommendationer för personer med allvarlig immunbrist
Grekland	4 månader	Personer 60 år och äldre
Irland	4-6 månader	Personer 65 år och äldre Personer 12 år och äldre med immunbrist
Israel	5 månader	Personer 60 år och äldre Personer 18-59 år med riskfaktor för allvarlig covid-19-sjukdom
Kanada (Quebec)	4 månader	Personer 80 år och äldre Personer boende på särskilt boende för äldre Personer med allvarlig immunbrist
Nederländerna	4 månader	Personer 70 år och äldre Personer med allvarlig immunbrist Personer med Downs syndrom Personer boende på särskilt boende för äldre

Land	Tid mellan 1:a och 2:a påfyllnadsdosen	Rekommenderade grupper
Storbritannien	6 månader	<p>Personer 75 år och äldre</p> <p>Personer boende på särskilt boende för äldre</p> <p>Personer 12 år och äldre med allvarlig immunbrist</p>
Tyskland	3 månader för riskgrupper 6 månader för sjukvårdspersonal	<p>Personer 70 år och äldre</p> <p>Boende på särskilt boende för äldre</p> <p>Personer från 5 år med allvarlig immunbrist</p> <p>Sjukvårdspersonal</p> <p>Ingen ytterligare påfyllnadsdos rekommenderas för personer som har genomgått en SARS-CoV-2-infektion efter den första påfyllnadsdosen</p>
Ungern	4 månader	Vuxna som önskar en dos 4
USA	4 månader	<p>Personer 50 år och äldre</p> <p>Personer 12 år och äldre (Comirnaty) och 18 år och äldre (Spikevax) med måttlig till allvarlig immunbrist inklusive:</p> <p>Pågående eller nyligen avslutad behandling av cancersjukdom</p> <p>Organtransplanterad</p> <p>Stamcellstransplanterad senaste två åren eller senare med pågående immunmodulerande behandling</p> <p>Måttlig eller allvarlig primär immunbrist</p> <p>Allvarlig eller obehandlad hiv-infektion</p> <p>Pågående behandling med högdos kortisonbehandling eller annan immunmodulerande behandling</p>

Genomförbarhet och acceptans

Totalt 1,2 miljoner personer i åldern 65–79 år (motsvarar 78 procent) skulle vara behöriga för en andra påfyllnadsdos (dos 4 eller 5, beroende på vilken målgrupp personerna tillhör) från och med vecka 14, utifrån rekommendationen om minst fyra månader mellan första och andra påfyllnadsdosen.

Figur 3. Antal behöriga för dos 4 bland personer 65-79 år (exklusive personer boende på SÄBO eller har hemtjänst/hemsjukvård) sexton veckor efter att dos 3 givits.



I Sverige är det god tillgång på de tre covid-19-vaccin som rekommenderas: Comirnaty, Spikevax och Nuvaxovid. I första hand rekommenderas fortsatt vaccination med det mRNA-vaccin man tidigare använt, men Nuvaxovid rekommenderas till dem som önskar det eller som bedöms kunna ha nytta av det av patientansvarig läkare (PAL).

I Sverige finns inga studier av befolkningens acceptans för en ytterligare påfyllnadsdos, men hittills har följsamheten till Folkhälsomyndighetens rekommendationer varit mycket hög i de aktuella ålders- och riskgrupperna.

Nytta–riskvärdering

Behovet av en andra påfyllnadsdos till de sköraste i vårt land, äldre och de med måttlig till allvarlig immunbrist, finns i den nuvarande situationen med fortsatt smittspridning av covid-19 i Sverige. Smittspridningen är just nu mindre i Sverige jämfört med många europeiska länder dit svenskar ofta reser i arbetet eller på fritiden. Risken för att även inkommande resenärer är smittbärare är stor då andelen asymtomatiska bärare av omikronvarianterna är ansevärd.

Erfarenheten hittills i studier och i rekommenderade nationella vaccinationsinsatser av att administrera en andra påfyllnadsdos (dos 4) till personer 60 år och äldre är god i de länder som infört sådana rekommendationer. En fyrfaldig minskning av antalet allvarliga infektioner har hittills noterats i Israel som vaccinerat sin befolkning tidigast. I Sverige har en andra påfyllnadsdos administrerats till knappt 50 procent av alla som är 80 år och äldre. Nyttan kan möjligen noteras även i Sverige där en tendens till ökat skydd av en andra påfyllnadsdos kan noteras i rutinövervakningen från vecka 14. Övervakningen kommer att fortsätta.

Vaccinproducenterna har inga pågående formella kliniska prövningar där man utvärderar en andra påfyllnadsdos. Förutom de pågående studierna i Israel och Tyskland av vaccineffektivitet har det kliniska prövningskonsortiet inom EU, VACCCELERATE, startat en randomiserad multicenter fas 2 prövning för att utvärdera behov av en andra påfyllnadsdos, optimalt intervall efter dos 3 samt dokumentation av immunsvaret hos personer 18 år och äldre och som tidigare fått tre doser covid-19 vaccin (EudraCT number 2021-004889-35) (41). Studien har precis påbörjats och svar förväntas om 4–6 månader.

Immunsvaret och vaccineffektivitet efter en andra påfyllnadsdos hos personer med måttlig till allvarlig immunbrist studeras av flera nationella och internationella forskargrupper. Dessa resultat kommer att bli viktiga för ställningstagande till vilka som skulle ha ett behov av passiv immunisering med Evusheld (25). Det är således av största vikt att följa dessa personer som ibland har ett nedsatt immunsvaret under en del av sitt liv eller under hela sitt liv beroende på orsaken till det nedsatta immunsvaret.

Inga säkerhetssignaler har rapporterats i Sverige eller andra länder som påbörjat vaccinationsinsatsen med en andra påfyllnadsdos. Det förväntas inte heller någon ökning av reaktogenicitet eller biverkningar om rekommendationen utvidgas till personer 65 år och äldre. Viss försiktighet behövs dock vid vaccination av organ- eller stamcellstransplanterade, för vid något tillfälle har en Graft-versus-host (GVH) -sjukdom förvärrats redan vid dos 2 eller 3 av ett covid-19-vaccin.

Eftersom omikronvarianterna fortfarande orsakar allvarlig sjukdom i Sverige och i Europa överväger nyttan med en andra påfyllnadsdos över de risker som hittills rapporterats och summerats ovan.

Det är oklart om de befintliga vaccinerna eller de som håller på att utvecklas kommer att ge skydd mot kommande SARS-CoV-2-varianter. Det immunologiska

trycket från jordens befolkning är högt och vi bör förbereda oss på nya SARS-CoV-2 varianter som kan undkomma de neutraliserande antikroppar som vaccinen stimulerar till, och möjligen också leda till allvarligare sjukdom (42).

Diskussion

Immunitet och skyddseffekt mot allvarlig infektion som covid-19-vaccinerna erbjuder efter tre doser mot nuvarande omikronvarianter BA.1 och BA.2 som nu cirkulerar i Europa börjar minska cirka 3–4 månader efter första påfyllnadsdosen (dos 3). Skyddet mot allvarlig sjukdom och död orsakad av dessa omikronsubvarianter är cirka 70-80 procent efter 3–4 månader, vilket är väsentligt bättre än skyddet mot infektion som tappas redan efter ett par månader. En kombination av vaccination med infektion som leder till sk hybridimmunitet ger det bästa skyddet hittills (43). Däremot har infektion med omikronvarianterna BA.1 och BA.2 skett hos individer med sk hybridimmunitet och individer som nyligen fått en första påfyllnadsdos (44).

Fortsatt smittspridning pågår i hela Europa. I vecka 12 observerades i en prevalensstudie att 1,4 procent var infekterade i Sverige. Antalet sjukhusvårdade minskar långsammare i Sverige än förväntat utifrån de scenarier som Folkhälsomyndigheten har tagit fram och under vecka 12 vårdades cirka 90 per en miljon invånare för eller med en covid-19-infektion. I flera europeiska länder noteras en dramatisk ökning i vecka 12 av antalet sjukhusvårdade fall; Belgien, Frankrike, Irland och Storbritannien. I en svensk studie av en kohort av sjukhuspersonal noterades många infekterade med BA.1, BA.1.1 och BA.2 1-2 månader efter att en första påfyllnadsdos administrerats (personlig kommunikation). Ingen i denna kohort utvecklade en allvarlig sjukdomsbild i behov av sjukhusvård.

Första data från studier utförda i Israel indikerar att en andra påfyllnadsdos (dos 4), tidigast fyra månader efter en första påfyllnadsdos (dos 3), ger ett likvärdigt immunsvaret som det som initialt noterades efter dos 3. Det är oklart hur länge detta immunsvaret kommer att erbjuda ett skydd mot dagens och kommande omikronsubvarianter eller de varianter som har uppstått genom rekombination. Om de kommande monovalenta och bivalenta mRNA-vaccinerna kommer att kunna fortsätta stimulera ett immunsvaret som ger tillräcklig immunitet för korsimmunitet är idag också oklart. Av särskilt intresse är de bivalenta vaccinerna med virusvarianter som har sitt ursprung i serotypen där alfa och deltavarianten utvecklades och en variant som har sitt ursprung i serotypen där omikronsubvarianterna har sitt ursprung. Det är idag oklart om nya serotyper kommer att utvecklas och om behov kommer att finnas för trivalenta vacciner. Ett orosmoln är att för flera andra vacciner har vad man på engelska kallar hyporesponsivens uppstått. Det är idag oklart om detta skulle kunna uppstå för covid-19 vacciner. De regulatoriska myndigheterna, folkhälsomyndigheterna och vaccinproducenterna söker nu formerna för hur framtida covid-19-vacciner kommer att uppdateras och en ny WHO kommitté Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition har bildats med syfte att samverka kring dessa frågor (45).

Rekommendationer

Folkhälsomyndigheten föreslår att rekommendationen för en andra påfyllnadsdos utökas till att gälla fler grupper, med start vecka 14:

- alla personer 65 år och äldre
- personer 18–64 år med Downs syndrom
- personer 18–64 år med måttlig till allvarlig immunbrist.

Målet är som tidigare att förhindra allvarlig sjukdom och död.

Den andra påfyllnadsdosen bör i första hand vara med ett av mRNA-vaccinen. Nuvavaxovid anses dock vara likvärdigt om mottagaren hellre önskar det eller det anses vara bättre av medicinska skäl.

Den andra påfyllnadsdosen (dos 4 eller 5 beroende på vilken målgrupp personen tillhör) rekommenderas till personer 65 år och äldre tidigast fyra månader efter den första påfyllnadsdosen (dos 3 eller 4). Detta tidsintervall kortas till tre månader för personer med måttlig till allvarlig immunbrist och personer med Downs syndrom.

Rekommendationen för personer med måttlig till allvarlig immunbrist (dos 4 eller 5) riktar sig till hälso- och sjukvården som ansvarar för ordination och uppföljning av påfyllnadsdosen och eventuella ytterligare doser till dessa grupper.

Följande patientgrupper med måttlig till allvarlig immunbrist är aktuella efter samråd med professionen:

- Patienter med en genomgången organtransplantation och som har en pågående medicinering med immunnedsättande läkemedel, oavsett tid efter transplantationen.
- Patienter med en genomgången stamcellstransplantation med stamceller från en donator under de senaste tre åren.
- Patienter med en pågående graft-versus-host-sjukdom (GVH, en avstötningsreaktion vid vissa transplantationer) som kräver immunhämmande behandling.
- Patienter med ett kraftigt nedsatt immunförsvar som genomgått CAR-T-cellsbehandling (en typ av cancerbehandling).
- Patienter med en primär allvarlig immundefekt.
- Patienter med en aktuell eller nyligen genomgången immunnedsättande behandling för en cancersjukdom, som påverkar immunförsvaret allvarligt.
- Patienter med en aktuell pågående behandling som måttligt till kraftigt minskar immunförsvaret, t.ex. mot autoimmuna sjukdomar.
- Patienter som genomgår dialysbehandling och patienter med kronisk njursjukdom, stadium 5.
- Patienter med avancerad hiv.

Svensk förening för reumatologi har utarbetat riktlinjer för patienter med immunmodulerande behandling (46) och det vore önskvärt att fler föreningar gör detsamma. Det finns personer med immunbrist som inte ingår i de uppräknade grupperna, men de kan också ordinerats en andra påfyllnadsdos efter en bedömning av en ansvarig behandlande specialistläkare.

Vissa individer med måttlig till allvarlig immunbrist svarar inte alls, eller med lägre antikroppshalter, på covid-19-vaccin. Folkhälsomyndigheten arbetar med särskilda riktlinjer för uppföljning som förväntas bli klara under april. Enligt dessa riktlinjer kan man preliminärt erbjuda fler doser vaccin, t.ex. en omstart enligt primärvaccinationsschemat med en ny vaccinprodukt. I dagsläget finns endast Nuvaxovid tillgängligt.

Det är fortsatt viktigt att individer med en primär eller förvärvad immunbristsjukdom följer de allmänna rekommendationerna för minskad smittspridning, särskilt som mer smittsamma virusvarianter som BA.2 cirkulerar i det svenska samhället.

Det är också viktigt att hushållsmedlemmar och andra nära kontakter till personer med måttlig till allvarlig immunbrist vaccinerats enligt de gällande nationella rekommendationerna, även om patienterna själva har fått en andra påfyllnadsdos.

Med tanke på smittläget i Europa vill Folkhälsomyndigheten slutligen understryka vikten av att alla vaccinerats mot covid-19. Pandemin är inte över och ett skydd kommer att behövas under lång tid framöver. De som inte ännu vaccinerats sig rekommenderas att påbörja vaccination mot covid-19, och de som påbörjat vaccinationen rekommenderas att fullfölja och uppdatera sina vaccinationer enligt rekommendationerna.

Alla som får en andra påfyllnadsdos i vår kommer sannolikt att erbjudas en ny påfyllnadsdos i höst.

Kunskapsluckor

- Det är i dag oklart hur långvarigt skyddet mot allvarlig sjukdom och död är efter en första och en andra påfyllnadsdos mot de cirkulerande SARS-CoV-2-varianterna, inklusive omikronsubvarianterna, och eventuella nya rekombinationer.
- Det är i dag oklart när uppdaterade covid-19 vacciner kommer att vara tillgängliga för den svenska befolkningen och vilka SARS-CoV-2 varianter de kommer att innehålla och i vilken koncentration.
- Det är sannolikt att en eller flera nya SARS-CoV-2-varianter kommer att få spridning, eventuellt redan i vår. Det är oklart vilket skydd befintliga covid-19 vacciner erbjuder mot nya varianter och de vacciner som nu håller på att utvecklas.
- Det är oklart om man så småningom uppnår sk hyporesponsiveness efter ett antal mRNA vaccinationer och om detta skulle kunna brytas med att en dos av ett covid-19-vaccin ges som producerats på en annan tillverkningsplattform.
- Det är fortfarande oklart om en kombination av infektion och vaccination ger en fördel för långsiktigt skydd mot covid-19 orsakade av nu cirkulerande SARS-CoV-2 varianter eller nya sådana.

Uppföljning

Rekommendationerna om en påfyllnadsdos kommer att följas upp av Folkhälsomyndigheten i samråd med andra myndigheter inklusive Läkemedelsverket, externa experter och nationella och internationella forskargrupper.

Följande områden behöver följas och utvärderas:

- Rapportering av vaccinationstäckning för en påfyllnadsdos per åldersgrupper och riskgrupper.
- Rapportering av genombrottsinfektioner efter en påfyllnadsdos, i form av sjukhusvårdade personer med covid-19, fördelat på ålder, riskgrupp, vaccinprodukt och tidpunkt för en andra påfyllnadsdos
- IVA-vårdade personer med covid-19, fördelat på ålder, riskgrupp, vaccinprodukt och tidpunkt för en andra påfyllnadsdos
- Dödsfall orsakade av covid-19, fördelat på ålder, riskgrupp, vaccinprodukt och tidpunkt för en andra påfyllnadsdos.
- Rapportering av nosokomiala utbrott av covid-19 på särskilda boenden, geriatriska kliniker och sjukhus där vaccination skett.
- Antikroppsbestämningar och T-cellsundersökningar i definierade kohorter (äldre, sjukhuspersonal, unga vuxna, barn etc.) efter en andra påfyllnadsdos samt tvärsnittsstudier i svenska befolkningen (åldersspecifika grupper) i samarbete med forskargrupper.
- Nordisk registerstudie av säkerhet och effektivitet efter en andra påfyllnadsdos, leds av Läkemedelsverket som ansvarig myndighet i Sverige, samt nationella studier av vaccineffektivitet i samarbete med forskargrupper.

Referenser

1. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? Aging (Albany NY). 2020;12(10):9959-81.
2. Goldman JD, Robinson PC, Uldrick TS, Ljungman P. COVID-19 in immunocompromised populations: implications for prognosis and repurposing of immunotherapies. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021;9(6):e002630.
3. Malle L, Gao C, Hur C, Truong HQ, Bouvier NM, Percha B, et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. Genet Med. 2021;23(3):576-80.
4. Illouz T, Biragyn A, Iulita MF, Flores-Aguilar L, Dierssen M, De Toma I, et al. Immune Dysregulation and the Increased Risk of Complications and Mortality Following Respiratory Tract Infections in Adults With Down Syndrome. Frontiers in Immunology. 2021;12.
5. Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. Nature Aging. 2021;1(9):769-82.
6. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? Frontiers in Physiology. 2021;11.
7. Parker EPK, Desai S, Marti M, Nohynek H, Kaslow DC, Kochhar S, et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. The Lancet Global Health. 2022;10(3):e326-e8.
8. Lee ARYB, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022;376:e068632.
9. Corona vaccines seem less effective in Down syndrome 2021 [Available from: <https://www.umcutrecht.nl/en/over-ons/nieuws/infection-and-immunity/nov-17-corona-vaccines-seem-less-effective-in-down-syndrome>.
10. Folkhälsomyndigheten rekommenderar - Påfyllnadsdos vaccin mot covid-19 till alla som är 80 år och äldre 2021 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/september/pafyllnadsdos-vaccin-mot-covid-19-till-alla-som-ar-80-ar-och-aldre/>.
11. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. New England Journal of Medicine. 2021.
12. Folkhälsomyndigheten rekommenderar 27 oktober - Påfyllnadsdos vaccin mot covid-19 rekommenderas till fler grupper. 2021.
13. Folkhälsomyndigheten - Extra dos vaccin mot covid-19 rekommenderas vid immunbrist 2021 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/auugusti/extra-dos-vaccin-mot-covid-19-rekommenderas-vid-immunbrist/>.
14. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. New England Journal of Medicine. 2022.
15. Number of COVID-19 Patients in Hospital per Million Our World in Data 2022 [Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/current-covid-hospitalizations-per-million?country=GBR~BEL~FRA>.
16. UK Health Security Agency COVID-19 vaccine surveillance report Week 12 24 March 2022 2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1063023/Vaccine-surveillance-report-week-12.pdf.
17. Lyngse FP, Kirkeby CT, Denwood M, Christiansen LE, Mølbak K, Møller CH, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households. medRxiv. 2022:2022.01.28.22270044.

18. Statement on Omicron sublineage BA.2 2022 [Available from: <https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>].
19. Folkhälsomyndigheten Aktuell veckorapport vecka 12 om covid-19 2022 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/covid-19-veckorapporter/senaste-covidrapporten/>].
20. Folkhälsomyndigheten Aktuell veckorapport om covid-19 vecka 13 2022 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/covid-19-veckorapporter/senaste-covidrapporten/>].
21. 1 April Coronavirus (COVID-19) latest insights: Infections 2022 [Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19latestinsights/infections>].
22. Xevudy Produktresumé 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_sv.pdf].
23. FDA updates Sotrovimab emergency use authorization 2022 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>].
24. Zhou H, Tada T, Dcosta BM, Landau NR. SARS-CoV-2 Omicron BA.2 Variant Evades Neutralization by Therapeutic Monoclonal Antibodies. *bioRxiv*. 2022:2022.02.15.480166.
25. EVUSHELD Produktresumé 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_sv.pdf].
26. ECDC: SARS-CoV-2 variants of concern as of 7 April 2022 2022 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>].
27. Botswana, South Africa deepen probe into new Omicron sub-variants 2022 [Available from: <https://www.afro.who.int/news/botswana-south-africa-deepen-probe-new-omicron-sub-variants>].
28. UK HSA SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 39 2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1063424/Tech-Briefing-39-25March2022_FINAL.pdf].
29. Rössler A, Riepler L, Bante D, von Laer D, Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(7):698-700.
30. Carreño JM, Alshammary H, Tcheou J, Singh G, Raskin AJ, Kawabata H, et al. Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron. *Nature*. 2022;602(7898):682-8.
31. Cele S, Jackson L, Khoury DS, Khan K, Moyo-Gwete T, Tegally H, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature*. 2022;602(7898):654-6.
32. Rössler A, Knabl L, von Laer D, Kimpel J. Neutralization Profile after Recovery from SARS-CoV-2 Omicron Infection. *New England Journal of Medicine*. 2022.
33. COVID-19 vaccine surveillance report Week 16 21 April 2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1070356/Vaccine-surveillance-report-week-16.pdf].
34. Björk J, Bonander C, Moghaddassi M, Rasmussen M, Malmqvist U, Inghammar M, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against severe disease from the Omicron BA.1 and BA.2 subvariants – surveillance results from southern Sweden, December 2021 to March 2022. *medRxiv*. 2022:2022.04.14.22273896.
35. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM, et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *medRxiv*. 2022:2022.03.13.22272308.

36. Grikscheit K, Rabenau H, Ghodatrian Z, Widera M, Wilhelm A, Grabmair T, et al. Characterization of antibody and T-cell response after second booster vaccination 2022.
37. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. medRxiv. 2022:2022.02.01.22270232.
38. March: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals 2022 [Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>].
39. COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines 2022 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ema-ecdc-statement-fourth-covid-vaccine-dose>].
40. Mykytyn AZ, Rissmann M, Kok A, Rosu ME, Schipper D, Breugem TI, et al. Omicron BA.1 and BA.2 are antigenically distinct SARS-CoV-2 variants. bioRxiv. 2022:2022.02.23.481644.
41. EU-COVAT-2 BOOSTAVAC 2022 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-004889-35/IE>].
42. Markov PV, Katzourakis A, Stilianakis NI. Antigenic evolution will lead to new SARS-CoV-2 variants with unpredictable severity. Nature Reviews Microbiology. 2022.
43. Hall V. N Engl J Med. 2022;386.
44. Marking U, Havervall S, Norin NG, Christ W, Gordon M, Ng H, et al. High rate of BA.1, BA.1.1 and BA.2 infection in triple vaccinated. medRxiv. 2022:2022.04.02.22273333.
45. WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition 2022 [Available from: [https://www.who.int/groups/technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition-\(tag-co-vac\)](https://www.who.int/groups/technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition-(tag-co-vac))].
46. Vägledning för vårdpersonal och patienter med reumatologisk sjukdom angående utbrott av COVID-19 5 april 2022 [Available from: <https://svenskeumatologi.se/vagledning-for-varldpersonal-och-patienter-med-reumatologisk-sjukdom-angaende-utbrott-av-covid-19/#>].
- 47.

Detta beslutsunderlag har tagits fram inför beslut om utvidgad rekommendation för en andra påfyllnadsdos till personer som är 65 år och äldre, samt personer 18–64 år med Downs syndrom och personer 18–64 år med måttlig till allvarlig immunbrist.

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsohot. Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, 171 82 Solna. **Östersund** Campusvägen 20. Box 505, 831 26 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se