



Folkhälsomyndigheten

# Beslutsunderlag om en påfyllnadsdos av vaccin mot covid-19 till ytterligare befolkningsgrupper



Denna titel kan laddas ner från: [www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/](http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/). En del av våra titlar går även att beställa som ett tryckt exemplar från Folkhälsomyndighetens publikationsservice, [publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se](mailto: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, 2021.

Artikelnummer: 21253

# Innehåll

Beslutsunderlag om en påfyllnadsdos av vaccin mot covid-19 till ytterligare befolkningsgrupper .....	1
Innehåll .....	3
Förkortningar .....	5
Sammanfattning .....	6
En påfyllnadsdos stärker skyddet .....	6
Fler grupper rekommenderas en påfyllnadsdos.....	6
Summary .....	8
A booster dose increases protection .....	8
Extending booster dose recommendation to further groups .....	8
Introduktion .....	9
Aktuell frågeställning ur ett folkhälsoperspektiv .....	9
Bakgrund .....	10
Övergripande mål för vaccination mot covid-19 i Sverige.....	10
Använda vaccinationsstrategier och uppnådd vaccinationstäckning .....	10
Status för covid-19-pandemin i Sverige och förväntad utveckling .....	11
Genombrottsinfektioner.....	12
Skyddseffekt efter primärvaccinationsserien .....	13
Kunskapsgenomgång .....	15
Vacciner för påfyllnadsdos.....	15
Immunsvar efter en påfyllnadsdos .....	16
Skyddseffekt inklusive smittsamhet efter en påfyllnadsdos .....	16
Säkerhetsdata efter en påfyllnadsdos .....	18
Internationell utblick.....	19
Jämlikhetsaspekten .....	19
Genomförbarhet och acceptans .....	20
Nytta–riskvärdering .....	21
Rekommendation .....	24
Förslag på befolkningsgrupper som bör erbjudas en påfyllnadsdos.....	24
Val av vaccin.....	24

Tidpunkt för vaccination.....	24
Samadministration med influensavaccin.....	25
Samadministration med andra vacciner .....	25
Kunskapsluckor .....	26
Uppföljning .....	27
Referenser .....	28

# Förkortningar

EMA	European Medicines Agency (Europeiska läkemedelsverket)
EU	European Union (Europeiska unionen)
mRNA	messenger Ribonucleic Acid (budbärar-RNA)
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome corona virus 2
SÄBO	Särskilt boende för äldre
US CDC ACIP	United States Centre for Disease Prevention and Control Advisory Committee on Immunization Practices
US FDA	United States Food and Drug Administration

# Sammanfattning

Det primära målet med Sveriges vaccinationsinsats mot covid-19 är att förhindra svår sjukdom och död. Sedan årsskiftet 2020/2021 har vaccination mot covid-19 erbjudits i Sverige, och fram till mitten av oktober 2021 har 79 procent av Sveriges befolkning äldre än 16 år erhållit 2 doser.

## En påfyllnadsdos stärker skyddet

Aktuella vetenskapliga studier samt vaccinationsuppföljning inom och utanför Sverige beskriver ett sakta avtagande vaccinationsskydd mot mild infektion, men även mot svår sjukdom orsakad av covid-19. Folkhälsomyndigheten bedömer därför att en påfyllnadsdos (tredje dos) vaccin kommer att behövas för att förstärka skyddet mot covid-19 tidigast sex månader efter den inledande vaccinationen. Skyddet av samtliga vaccin använda i Sverige bedöms vara gott de första sex månaderna efter andra vaccindosen.

Båda de mRNA-vaccin som används i Sverige, Comirnaty och Spikevax, är godkända att använda som påfyllnadsdos efter en inledande vaccinationsserie om två doser. Närmare 20 miljoner doser har hittills givits som påfyllnadsdos globalt. Utvärderingar visar låg förekomst av förväntade och inga oväntade nya biverkningar, och att påfyllnadsdosen ger förstärkt skydd mot såväl mild som allvarlig covid-19.

## Fler grupper rekommenderas en påfyllnadsdos

Påfyllnadsdos bör först erbjudas de personer som löper högst risk för avtagande vaccinskydd och därmed svår sjukdom. Folkhälsomyndigheten har därför utformat rekommendationer om vilka grupper i Sverige som anses ha störst behov av förstärkt skydd mot covid-19, enligt nationella och internationella data. Rekommendationerna ska tjäna som underlag för regionernas stegvisa utökning av vaccination med påfyllnadsdos under hösten och vintern 2021/2022.

I ett första steg rekommenderades den 28 september 2021 att en påfyllnadsdos ges till

- personer boende på SÄBO
- personer med hemtjänst beslutad av kommunen
- personer med hemsjukvård
- alla som är 80 år eller äldre.

Den 27 oktober 2021 rekommenderas vidare att en påfyllnadsdos av vaccin mot covid-19 ges till

- personer 65–79 år
- personal inom SÄBO, hemtjänst och hemsjukvård.

Kommande rekommendationer från Folkhälsomyndigheten kommer att föregås av ett ställningstagande till nytta–riskbalansen utifrån det då aktuella kunskapsläget.

I detta beslutsunderlag redovisas de vetenskapliga studier och undersökningar som fram till dagens datum ligger till grund för Folkhälsomyndighetens beslut.

Rekommendationer och vetenskapliga underlag för beslut kommer att uppdateras kontinuerligt.

# Summary

The aim of the Swedish vaccination strategy is the reduction of severe disease and mortality due to COVID-19. COVID-19 vaccines were made available in Sweden in late December 2020. As of mid-October 2021, 79% of the Swedish population above 16 years had received two doses in the primary series.

## A booster dose increases protection

Recent scientific publications and studies conducted by the Public Health Agency of Sweden and other global public health agencies imply waning protection from the COVID-19 vaccines, not only against mild COVID-19 infection, but also against severe disease. The Public Health Agency of Sweden therefore considers that a booster (third) dose will be needed no earlier than six months after the completion of the primary vaccination series to strengthen the protective effect. All COVID-19 vaccines approved and used in Sweden offer good protection for the first six months following the second dose.

The European Medicines Agency has approved the indication booster dose for both mRNA vaccines, Comirnaty and Spikevax. Approximately 20 million booster (third) doses have by now been administered globally. Few expected and no unexpected adverse events have been reported following a booster dose, and follow-up studies report increased vaccine effectiveness against mild as well as severe COVID-19 disease.

## Extending booster dose recommendation to further groups

Individuals with greatest risk of severe disease and waning vaccine effectiveness will be prioritised for a booster dose. Using national and international data, the Public Health Agency of Sweden recommends which populations in Sweden will be offered COVID-19 vaccines.

On September 28, 2021, the Public Health Agency of Sweden recommended that all individuals living in long-term care facilities, those with support and care in the home care system, and those 80 years and above receive a booster dose.

On October 27, 2021, the recommendation was extended to include additional population groups. Booster doses will now be offered to all individuals aged 65–79 years and to health care workers in long-term care facilities and within the home care system.

Future recommendations for expanding the booster dose recommendations in a step-wise manner will be preceded by careful benefit-risk assessments by age and risk group based on available scientific knowledge. This document describes the available scientific knowledge supporting the current booster dose recommendations.



# Introduktion

För att förstärka skyddet mot allvarlig covid-19-infektion rekommenderar Folkhälsomyndigheten sedan den 28 september 2021 en påfyllnadsdos för personer boende på SÄBO, personer med hemtjänst beslutad av kommunen, personer med hemsjukvård samt alla som är 80 år eller äldre, i denna prioritetsordning. Denna rekommendation utfärdades efter att genombrottsinfektioner med den mer smittsamma SARS-CoV-2-varianten B.1.617.2 (delta) rapporterats efter vaccination i Sverige sedan sommaren 2021, och flera studier visat avklingande immunsvär och minskande skyddseffekt med tid sedan vaccination.

Detta beslutsunderlag har tagits fram för att värdera nytta och risker med påfyllnadsdoser till ytterligare befolkningsgrupper, förutom de som hittills i ett första steg rekommenderats vaccination.

## Aktuell frågeställning ur ett folkhälsoperspektiv

Behövs en påfyllnadsdos till ytterligare befolkningsgrupper än de som nu rekommenderas?

# Bakgrund

## Övergripande mål för vaccination mot covid-19 i Sverige

Målet för vaccinationsinsatsen i Sverige är att förhindra allvarlig sjukdom och död. Dessa mål kan uppnås genom vaccination av enskilda individer (direkt skydd), en hög vaccinationstäckning i hela befolkningen samt vaccination av vård- och omsorgspersonal (indirekt skydd).

## Använda vaccinationsstrategier och uppnådd vaccinationstäckning

Sedan årsskiftet 2020/2021 har vaccination erbjudits till Sveriges vuxna befolkning och från och med hösten 2021 har även personer 12–17 år erbjudits vaccination.

Vaccinerna Comirnaty (Pfizer/BioNTech), Spikevax (Moderna) och Vaxzevria (AstraZeneca) har varit tillgängliga för vaccinationsinsatsen i Sverige. Eftersom hög ålder är en riskfaktor för både svår sjukdom och att avlida med covid-19, erbjöds de äldsta och sköraste individerna vaccination först, med start kring årsskiftet 2020/2021. Samtidigt erbjöds vaccination till sjukvårdspersonal, omsorgspersonal och anhöriga till sköra individer. Därefter erbjöds vaccination successivt till allt yngre åldersgrupper.

De tre vaccinerna har erbjudits i olika kombinationer beroende på tillgång och kunskapsläge: dels i homologa vaccinationsscheman där samma vaccinprodukt givits för dos 1 och 2, dels i ett heterologt vaccinationsschema med Vaxzevria för dos 1 och Comirnaty eller Spikevax för dos 2. Användningen av Vaxzevria har sedan den 31 augusti 2021 fasats ut ur den svenska vaccinationsinsatsen, eftersom mycket sällsynta men allvarliga biverkningar rapporterats.

Dessutom har intervallet mellan de båda doserna varierat över tid: först gavs vaccinerna med ett kortare dosintervall (3–4 veckor) i enlighet med vaccinernas produktresuméer, och därefter med ett längre intervall (6–12 veckor beroende på vilket vaccin som gavs) (1). Förlängningen gjordes för att möjliggöra att fler fick en första dos så snabbt som möjligt, eftersom tillgången till vaccin var mycket begränsad. Ett längre intervall mellan första och andra dosen har senare visats leda till högre antikropps nivåer och bättre skyddseffekt (2-5).

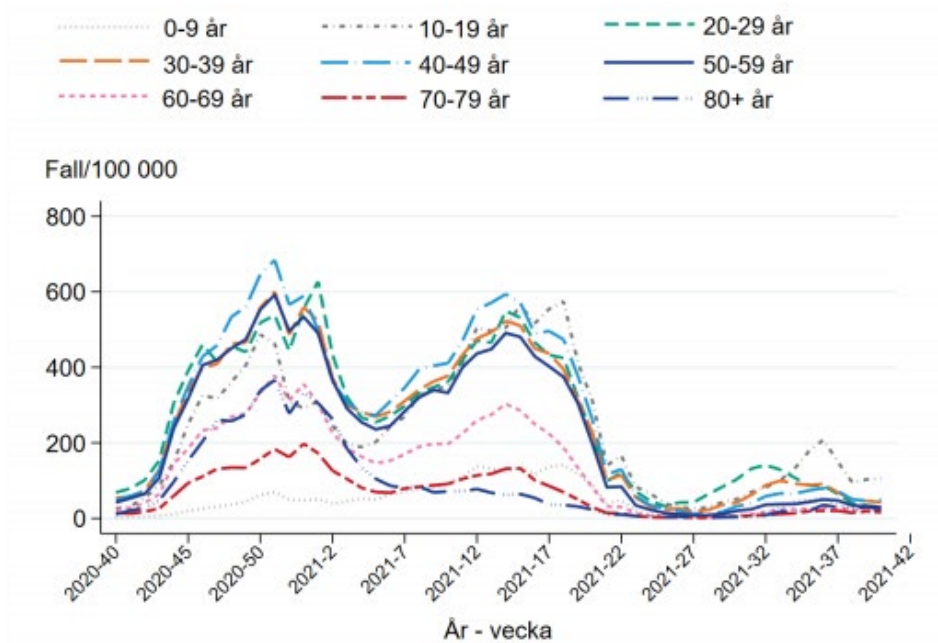
Fram till och med mitten av oktober 2021 har 84 procent av befolkningen 16 år och äldre vaccinerats med minst en dos och 79 procent med minst två doser (6), vilket var högre än genomsnittet i EU (74 procent). Bland personer 60 år eller äldre har 90 procent fått två doser. Vaccinationsinsatsen med två doser i primärvaccinationsschemat fortsätter. För personer med immunbrist erbjuds dessutom en extra tredje dos i primärvaccinationsschemat (7).

## Status för covid-19-pandemin i Sverige och förväntad utveckling

Från pandemins start fram till och med mitten av oktober 2021 har strax över 1 160 000 laboratoriebekräftade fall av covid-19 anmälts. Av dessa har omkring 70 000 personer vårdats på sjukhus och omkring 7 900 fått intensivvård (8, 9). Vidare har närmare 15 000 personer avlidit i Sverige med covid-19 (8).

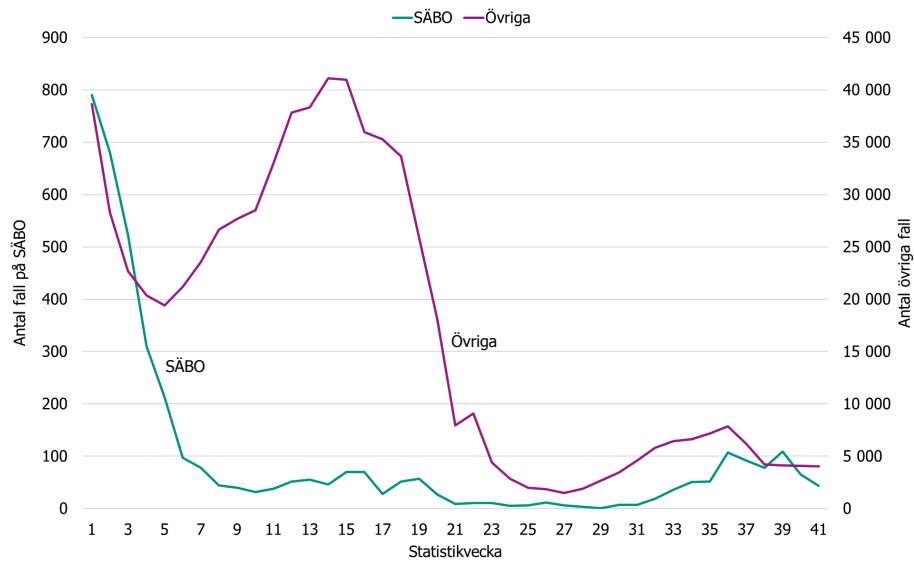
Efter en ökning av antalet covid-19-fall, sjukhusinläggningar och inlagda på intensivvård under tidig höst 2021 stabiliserade sig sjukdomsförekomsten i Sverige på en förhållandevis låg nivå, jämfört med många andra europeiska länder. Vecka 40 var incidensen 40 fall per 100 000 invånare (10), och cirka 80 fall per 100 000 bland de ovaccinerade jämfört med 20 fall per 100 000 som fått de rekommenderade två doserna covid-19-vaccin.

Figur 1. Incidens av bekräftade fall per vecka och åldersgrupp (fall per 100 000 invånare), vecka 40, 2020 till och med vecka 40, 2021



Källa: Folkhälsomyndigheten. Veckorapport om covid-19, vecka 40 (10).

Figur 2. Anmälda fall av covid-19 per vecka utifrån boende på SÄBO eller övriga, vecka 1–41 2021.



Källa: Folkhälsomyndigheten.

Folkhälsomyndigheten har regelbundet tagit fram tänkbara scenarier för pandemins utveckling med hjälp av modellering baserad på tidigare rapporterade data. Smittspridningen i modellen påverkas av kontaktintensiteten, som nu i oktober 2021 ökar. De senaste resultaten indikerar en något ökad smittspridning under hösten och vintern 2021/2022, dock lägre än i många andra europeiska länder eftersom vaccinationstäckningen i Sverige är hög (11). Detta förutsätter dock att inga nya virusvarianter som medför minskad skyddseffekt med nu använda vacciner etablerar sig.

## Genombrottsinfektioner

Genombrottsinfektioner efter administration av två doser av de godkända covid-19-vaccinerna rapporteras i Europa och globalt och är till viss del förväntade. Många genombrottsinfektioner är milda, men flera europeiska länder rapporterar att 10 procent eller mer av de sjukhusvårdade patienterna med covid-19 är vaccinerade med två doser. Smittsamheten vid genombrottsinfektioner bedöms vara lägre än vid infektioner hos ovaccinerade, men det finns också studier som visar lika hög virusmängd (12), framför allt efter att deltavarianten blivit dominerande. Nosokomiala utbrott rapporteras hos vaccinerade patienter och personal på både akutsjukhus och äldreboenden (13, 14). Även milda infektioner innebär risk för smittspridning, särskilt om de inträffar hos vård- och omsorgspersonal. En särskild grupp med högre frekvens av genombrottsinfektioner är personer med medfödd eller förvärvad immunbrist (15-17), varför de tidigare under hösten rekommenderats en extra dos i sitt primärvaccinationsschema (7).

I Sverige har både antalet och andelen covid-19-fall bland vaccinerade ökat över tid, i takt med stigande vaccinationstäckning i befolkningen. Inget av de vaccin som är godkända och tillgängliga för vaccinationsinsatsen erbjuder ett fullständigt

skydd mot infektion efter primärvaccination med två doser. Av fallen som anmäldes under de två första veckorna i oktober 2021 hade 34 procent fått två doser vaccin, och det hade gått mer än två veckor efter vaccinationstillfället, innan de provtogs för covid-19 (18).

Mellan 1 juli och 16 oktober 2021 konstaterades omkring 680 fall på SÄBO, varav 75 procent utgjordes av genombrottsinfektioner. Detta trots en mycket hög vaccinationstäckning. Minst en tredjedel av genombrottsinfektionerna på SÄBO hade provtagits inom ramen för smittspårning. Ingen av dessa har fått intensivvård, men 115 (23 procent) har hittills rapporterats som avlidna med covid-19 inom 30 dagar från sin diagnos.

Bland vård- och omsorgspersonal har incidensen av genombrottsinfektioner följt den allmänna smittspridningen under sommaren och hösten 2021. Under denna tid har skillnaden i incidens mellan ovaccinerade och vaccinerade minskat.

## Skyddseffekt efter primärvaccinationsserien

Skyddseffekten mot genombrottsinfektioner vid homologa och heterologa scheman för primärvaccination med två doser har studerats i Sverige med hjälp av registerdata från Folkhälsomyndigheten, Socialstyrelsen och Statistiska centralbyrån (19). Huvudanalysen omfattade knappt 700 000 personer och avsåg skyddseffekt mot PCR-verifierad infektion efter två doser hos personer som följts i genomsnitt 76 dagar. Effekten varierade beroende på vaccinationsschema:

- Homologt schema med två doser Comirnaty: 78 % (95 % KI: 78–79 %,  $p < 0,001$ )
- Homologt schema med två doser Vaxzevria: 50 % (95 % KI: 41–58 %,  $p < 0,001$ )
- Homologt schema med två doser Spikevax: 87 % (95 % KI: 84–88 %,  $p < 0,001$ )
- Heterologt schema med Vaxzevria följt av Comirnaty: 67 % (95 % KI: 59–73 %,  $p < 0,001$ )
- Heterologt schema med Vaxzevria följt av Spikevax: 79 % (95 % KI: 62–88 %,  $p < 0,001$ )

Motsvarande siffror för skyddseffekt mot PCR-verifierad infektion har rapporterats efter två doser i ett flertal internationella studier (20-25) och är högre för skydd mot allvarlig sjukdom. Skyddseffekt data följs regelbundet i minst tre publikt tillgängliga levande systematiska granskningar av litteraturen (26-28). Dessa sammanställningar som uppdateras varje vecka är till stor hjälp eftersom många länder använder mRNA-vaccinerna som ingår i den svenska vaccinationsinsatsen. I dessa granskningar noteras att skyddseffekt mot infektion och allvarlig sjukdom påverkas negativt av tid sedan vaccination och av spridningen av SARS-CoV-2-varianten delta jämfört med den tidigare dominerande alfavarianten. Skyddseffekten mot allvarlig sjukdom orsakad av deltavarianten varierar för

mRNA-vaccinerna mellan 75 och 96 procent i olika studier och mellan 88 och 92 procent för vektorvaccinet Vaxzevria vid en kort uppföljningstid. Studier med längre uppföljningstid pågår.

# Kunskapsgenomgång

## Vacciner för påfyllnadsdos

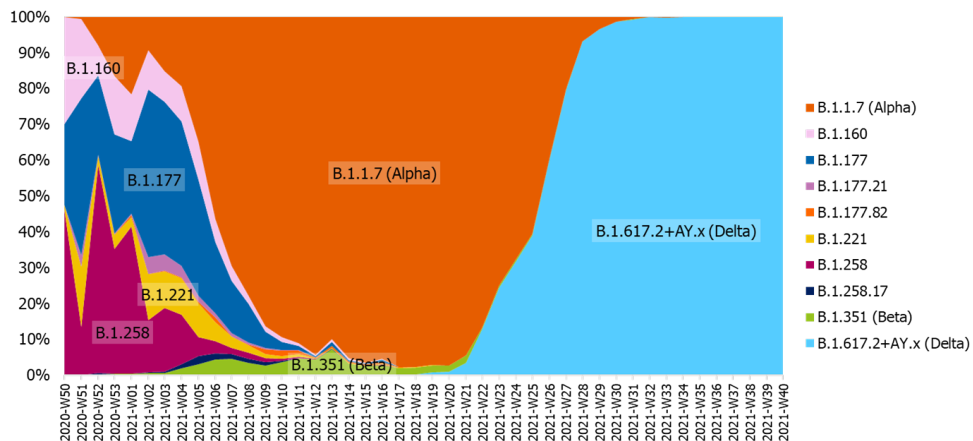
Europeiska läkemedelsverket (EMA) godkände den 4 oktober 2021 indikationen påfyllnadsdos för användandet av Comirnaty (hel dos, 30 µg mRNA) hos personer 18 år eller äldre. De baserade sin bedömning på immunsvars- och säkerhetsdata från en mindre klinisk prövning utförd av vaccinproducenten Pfizer/BioNTech (29, 30). Prövningen inkluderade drygt 300 personer (18–55 år och 65+) som fått en påfyllnadsdos cirka sex månader efter att de fått de första två doserna med tre veckors intervall. I godkännandet lämnar EMA beslut kring rekommendationerna till de nationella myndigheterna i EU om vilka befolkningsgrupper som bör få en påfyllnadsdos och när den bäst ges. Nationella myndigheter i EU förväntas följa data om skyddseffekt och säkerhet och göra eventuella anpassningar framöver när mer kunskap finns. Samma indikation för en påfyllnadsdos godkändes för Comirnaty strax innan, den 22 september, av US FDA, till personer från 65 år, personer 18–64 år med ökad risk för allvarlig covid-19 samt personer 18–64 år med risk för exponering för covid-19 i yrket. Sedan godkännandet har ett pressmeddelande publicerats av vaccinproducenten som beskriver en randomiserad klinisk prövning där Comirnaty använts som en påfyllnadsdos och som visar en mycket god skyddseffekt mot infektion, 95,6 procent (31).

EMA godkände den 25 oktober 2021 användandet av Spikevax (halv dos, 50 µg mRNA) för indikationen påfyllnadsdos (32). I godkännandet lämnar EMA även denna gång rekommendationer om målgrupper och lämpliga dosintervall till de nationella myndigheterna i EU, och dessa förväntas följa data om skyddseffekt och säkerhet framöver när mer kunskap finns. US FDA godkände den 20 oktober 2021 denna indikation för samma befolkningsgrupper som valdes för Comirnaty, se ovan (33).

Ett godkännande från de båda regulatoriska myndigheterna EMA och FDA omfattar homologa vaccinationsscheman, där samma vaccinprodukt används för alla tre doserna. Dessutom godkände US FDA den 20 oktober 2021 användandet av ett heterologt vaccin för påfyllnadsdos, alltså en annan vaccinprodukt som påfyllnadsdos jämfört med primärvaccinationen (33). Två observationsstudier har genomförts där totalt cirka 1 000 personer fått en heterolog påfyllnadsdos, och immunsvaret och säkerhet hos dessa har studerats (34, 35).

Produktresuméerna för alla vacciner godkända i Sverige och EU öppnar för att de får användas i enlighet med officiella rekommendationer, varmed både homologa och heterologa vaccinationsscheman blir möjliga (29, 36, 37). Baserat på dessa studier har flera länder, såsom Danmark, Frankrike, Storbritannien, Sverige och USA, redan valt att även rekommendera ett heterologt vaccinationsschema där båda mRNA-vaccinerna kan användas för en påfyllnadsdos om behov finns. Påfyllnadsdoser ses som en dosanpassning och omfattas därmed av Läkemedelsförsäkringen vid vaccination mot covid-19.

Figur 3. De tio vanligaste SARS-CoV-2-genetiska varianterna i Sverige v. 50 2020 till v. 40 2021. Samtliga av WHO och ECDC klassificerade 'variants of concern' baserat på förändringar i spike-proteinet som de EU-godkända vaccinerna bygger på har identifierats i Sverige.



Källa: Folkhälsomyndigheten.

## Immunsvaret efter en påfyllnadsdos

Immunsvaret efter en påfyllnadsdos med de godkända mRNA-vaccinerna som innehåller den ursprungliga stammen SARS-CoV-2 wuhan-1 har studerats i mindre kliniska studier av vaccinproducenterna omfattande personer 18 år eller äldre (hel dos Comirnaty respektive halv dos Spikevax). En signifikant ökning av neutraliserande antikroppar (3–15-faldig ökning) har påvisats mot flera av de SARS-CoV-2-varianter som cirkulerar globalt, inklusive ursprungsstammen av SARS-CoV-2 samt beta (B.1.351), delta (B.1.617.2) och gamma (P.1). Den dominerande varianten för närvarande är delta varianten. Se figur 3. För att bedöma immunsvaret av en påfyllnadsdos och dess duration hos äldre och övriga grupper som nu rekommenderas påfyllnadsdos efter vaccination krävs större studier och över längre tid.

Förutom de studier som genomförts av vaccinproducenterna har två studier, där heterologa scheman använts, genomförts i Storbritannien och USA (34, 35). COV-BOOST-studien gjord i Storbritannien har hittills endast rapporterats på ett WHO-möte den 25 oktober (35). Expertkommittén JCVI i Storbritannien använde dessa ännu inte publicerade resultat från den engelska studien när de rekommenderade Comirnaty i hel dos som påfyllnadsdos, och Spikevax i halv dos (38). I studien som genomförts i USA, där de båda mRNA-vaccinerna (Comirnaty i hel dos och Spikevax i halv dos) testades i heterologa scheman, noterades ett gott immunsvaret i paritet med eller bättre än de homologa schemana (34).

## Skyddseffekt inklusive smittsamhet efter en påfyllnadsdos

En randomiserad klinisk studie omfattande mer än 10 000 personer, där skyddseffekten efter en påfyllnadsdos av Comirnaty uppmättes till 95,6 procent, har omnämnts i ett pressmeddelande från vaccinproducenten (31). En vetenskapligt



granskad publikation väntas inom kort. Ingen motsvarande randomiserad klinisk prövning där vaccinet Spikevax studerats är så vitt känt genomförd och publicerad.

I en observationsstudie genomförd i Israel, som omfattade 1,1 miljoner personer 60 år eller äldre som fick en påfyllnadsdos Comirnaty 30 juli–31 augusti 2021, rapporteras att förekomsten av covid-19-infektion var cirka 10 gånger lägre bland personer som fått en påfyllnadsdos jämfört med dem som endast fått två doser i primärvaccinationsserien (39). I samma studie noterades att förekomsten av allvarlig sjukdom var cirka 20 gånger lägre bland dem som fått en påfyllnadsdos jämfört med dem som endast fått två doser. Uppföljningstiden i denna första studie är än så länge mycket kort (två månader) men fortsätter och ytterligare data har just publicerats (40) och än mer väntas efter längre uppföljningstid.

Effekten av den påbörjade vaccinationsinsatsen med att introducera en påfyllnadsdos följdes också i den generella sjukdomsövervakningen i Israel. Efter att en påfyllnadsdos introducerats den 30 juli 2021, till personer 60 år och äldre, minskade antalet laboratoriebekräftade fall av covid-19 snabbt i denna åldersgrupp (41, 42). Dessutom sjönk antalet allvarliga covid-19-infektioner i den vaccinerade befolkningen, medan en hög incidens kvarstod i den ovaccinerade befolkningen till mitten av september (42). Allvarlig covid-19-infektion definierades som en andningsfrekvens i vila på mer än 30 andetag per minut, en syremättnad under 94 procent, eller  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mm Hg. Det ska noteras att andelen SARS-CoV-2-positiva test i Israel föll ner till cirka 2 procent först efter att en påfyllnadsdos hade erbjudits minst fem månader efter avslutad primärvaccination till alla åldersgrupper 16 år och äldre (42). Man såg också att påfyllnadsdosen reducerade förekomsten av död bland personer 60 år och äldre.

Inga observationsstudier finns ännu publicerade där Spikevax använts som påfyllnadsdos.

Det finns heller ännu inte några studier publicerade som studerat smittsamhet efter en påfyllnadsdos. Däremot har en ökad smittsamhet för deltavarianten jämfört med alfavarianten noterats efter vaccination med två doser i en nyligen publicerad studie genomförd i Storbritannien, där man i en retrospektiv observationsstudie jämfört kontakter till symtomatiska och asymtomatiska SARS-CoV-2-infekterade indexfall (43). Denna studie visade att PCR-positiviteten var högst hos ovaccinerade kontakter, medan två doser Comirnaty var mer effektivt mot deltavarianten än två doser Vaxzevria. Den skyddseffekt mätt i form av virustransmission (minskad smitta) som Vaxzevria ledde till var i stort sett borta efter tre månader. Detta stämmer med immunsvars- och skyddseffektdata för Vaxzevria (ett vektorvaccin) som visar på tidigare avklingande immunitet och skyddseffekt för Vaxzevria jämfört med mRNA-vaccinen. Motsvarande lägre data finns för vektorvaccinet Janssen covid-19-vaccin, som produceras med en liknande teknologi. Studier pågår för att studera smittsamhet efter en given påfyllnadsdos.

## Säkerhetsdata efter en påfyllnadsdos

Vaccinproducenten för Comirnaty har presenterat säkerhetsdata från sin mindre kliniska prövning av en påfyllnadsdos (tredje dos) vid öppna möten organiserade av FDA och US ACIP (44). En risk för övergående lymfadenopati noterades, i övrigt sågs ingen ökad risk för kända eller nya biverkningar efter påfyllnadsdosen jämfört med andra dosen i primärvaccinationsserien i denna prövning. Dock är observationstiden kort och en fortsatt rutinövervakning är nödvändig. Som nämnts ovan har första säkerhetsdata från en ny randomiserad klinisk prövning omfattande mer än 10 000 studiedeltagare rapporterats i ett pressmeddelande. Där specificeras att inga ytterligare biverkningar noterats jämfört med de som noterats vid dos 2. Dessa data kommer nu att granskas av regulatoriska myndigheter.

Israel började erbjuda Comirnaty i en påfyllnadsdos fem månader efter dos 2 till personer 60 år eller äldre den 30 juli 2021, och utvidgade under augusti insatsen till att omfatta alla 16 år och äldre som fått två doser i primärvaccinationsschemat. Israel rapporterar från sin rutinövervakning något färre biverkningar vid denna tredje dos jämfört med dos 2. Till exempel hade färre myokarditer rapporterats efter administration av cirka 4 miljoner påfyllnadsdoser, jämfört med denna typ av biverkningar rapporterade efter dos 2. Comirnaty har också använts som påfyllnadsdos i vaccinationsinsatserna i Danmark, Finland, Frankrike, Island, Norge, Storbritannien och USA utan att några ytterligare biverkningar rapporterats jämfört med dos 2.

Vaccinproducenten för Spikevax har presenterat säkerhetsdata från sin mindre kliniska prövning av en påfyllnadsdos (tredje dos) vid öppna möten organiserade av FDA och US ACIP (45). I de mindre kliniska studierna utförda av vaccinproducenten och de två observationsstudierna utförda i Storbritannien och USA noterades en ökad reaktogenicitet för Spikevax i hel dos (100 µg mRNA), varför en halv dos prövades (50 µg mRNA). Med en halv dos observerades ingen ökad risk för kända eller nya biverkningar efter påfyllnadsdosen jämfört med andra dosen i primärvaccinationsserien. Dock är observationstiden kort och en fortsatt rutinövervakning är nödvändig som pågår i länder där Spikevax nu används som Danmark, Finland, Frankrike, Storbritannien och USA.

Enligt Läkemedelsverket har inga signaler identifierats för något av de två vaccinen i samband med påfyllnadsdoser till personer 80 år och äldre. I Sverige hade fram till och med 28 oktober 2021 cirka 22 procent av befolkningen 80 år och äldre fått en påfyllnadsdos. Rutinövervakning fortsätter i Sverige och övriga länder.

Efter att påfyllnadsdoser har rekommenderats och administration av mRNA-vaccinen har påbörjats i ett flertal länder i Europa och globalt, har knappt 20 miljoner påfyllnadsdoser av mRNA och ytterligare extra tredje doser i primärvaccinationsschemat till immunbristpatienter administrerats i länder med etablerad säkerhetsuppföljning (Danmark, Finland, Frankrike, Hong Kong, Island, Israel, Norge, Storbritannien, USA etc).

## Internationell utblick

Israel var det första landet som drabbades av en hög incidens av genombrottsinfektioner hos vaccinerade, som också ledde till sjukhusvård hos en viss andel. Denna ökning skedde parallellt med en kraftig ökning av incidensen av covid-19-fall orsakade av deltavarianten i den ovaccinerade befolkningen. En påfyllnadsdos infördes därför den 30 juli först till personer 60 och äldre fem månader efter dos 2. Vidare har som nämnts ovan under augusti–september alla primärvaccinerade från 12 års ålder erbjudits en påfyllnadsdos (42).

Storbritannien har också haft en hög incidens av covid-19-infektioner i den ovaccinerade befolkningen och samtidigt genombrottsinfektioner efter vaccination. Det ledde till att en påfyllnadsdos infördes den 14 september till personer som bor på äldreboenden, alla vuxna 50 år eller äldre, vård- och omsorgspersonal, alla i åldern 16–49 år med riskfaktorer för allvarlig covid-19-infektion samt hushållskontakter till personer med nedsatt immunsvar (38). Påfyllnadsdosen har hittills erbjudits tidigast sex månader efter dos 2 men en sänkning till fyra eller fem månader har just beslutats för vissa grupper.

Även USA har noterat en hög incidens av genombrottsinfektioner under sommaren och tidiga hösten 2021 samtidigt med en kraftig ökning av antalet fall i den ovaccinerade befolkningen och rekommenderar sedan 24 september en påfyllnadsdos till personer 65 år och äldre, personer 18 år och äldre som bor på vårdinstitution, personer 18 år och äldre med riskfaktorer för allvarlig covid-19-infektion och personer 18 år och äldre som bor eller arbetar i miljöer med ökad risk för exposition för covid-19 (46, 47). Påfyllnadsdosen rekommenderas tidigast sex månader efter dos 2.

De nordiska länderna liksom många andra EU-länder har den senaste månaden, utan att samma höga incidens av covid-19-fall noterats, successivt infört eller är på väg att införa påfyllnadsdoser främst till personer 60 eller 65 år och äldre, men också yngre åldersgrupper med ökad risk för allvarlig covid-19-infektion samt vård- och omsorgspersonal.

## Jämlikhetsaspekten

Socioekonomiska faktorer som utbildning, inkomst och födelseland har visats öka risken för död i covid-19, i en nyligen publicerad svensk studie där man använt dödsorsaksregistret, befolkningsregistret och register som samlar information om socioekonomiska faktorer (48). Yrken som taxi- och bussförare lyftes fram som överrepresenterade bland dem som avlidit.

Vaccinationstäckningen har hittills också visats vara kopplad till socioekonomiska faktorer (49). Det är därför av största vikt att alla befolkningsgrupper i Sverige i första hand får de rekommenderade två doserna i primärvaccinationsschemat och därefter den kommande påfyllnadsdosen.

## Genomförbarhet och acceptans

Tillgången till mRNA-vacciner är god i landet och utgör inget hinder för att rekommendera en påfyllnadsdos till delar av den svenska befolkningen. Inga studier av acceptans för en påfyllnadsdos har genomförts.

## Nytta–riskvärdering

Nytan med vaccination har vägts mot riskerna i den nya epidemiologiska situation där SARS-CoV-2-varianten delta dominerar i Sverige och övriga Europa. Det är av stor vikt att förhindra sjukdomsfall bland äldre, personer med nedsatt immunförsvar och andra med riskfaktorer, eftersom dessa löper störst risk för ett allvarligt sjukdomsförlopp vid covid-19. Dessa grupper prioriterades tidigt i den inledande fasen av vaccinationsinsatsen mot covid-19, och en god skyddseffekt uppnåddes initialt. Internationella erfarenheter gjorda under sommaren 2021 och analys av svenska data talar nu för att effekten av de tidigt givna doserna börjar avta. Detta är inte förvånande, eftersom de flesta vacciner som används i rutinprogrammen för barn, tonåringar och vuxna kräver en eller flera påfyllningsdoser (t ex difteri, stelkramp, polio, hepatit b, TBE etc) för att uppnå en långsiktig skyddseffekt. När skyddseffekten klingar av över tid utsätts dessa grupper åter för risk i samband med frekvent kontakt med vård- och omsorgspersonal samt anhöriga i miljöer där smitta lätt sprids. Ett skydd mot allvarlig sjukdom som föranleder slutenvård är av största vikt för individen, men också avgörande för att minska belastningen på vården.

Två tillgängliga mRNA-vaccin (Comirnaty, Pfizer/BioNTech och Spikevax, Moderna) har godkänts att använda som påfyllningsdos inom EU. Större erfarenhet av säkerhet finns för Comirnaty, men erfarenheten av säkerheten för Spikevax på populationsnivå byggs nu snabbt upp inom EU och i Nordamerika. De två mRNA-vaccinerna används redan i Danmark, Finland, Frankrike, Island, Norge, Storbritannien och USA till personer med måttlig till allvarlig medfödd eller förvärvad immunbrist som en tredje primärvaccinationsdos, och allt fler länder påbörjar vaccinationsinsatsen med en påfyllningsdos.

För att bedöma nytta och risk är det också av vikt att nämna att allvarliga komplikationer kan uppstå efter både en allvarlig och en mild naturlig covid-19-infektion, såsom postcovid myokardit, långdragen postcovid och den sällsynta MIS-A (multi-inflammatory syndrome in adults). Myokardit har rapporterats förekomma oftare efter en naturlig infektion än efter vaccination (50). Dessa data stärker skälen för att erbjuda alla från 18 år inklusive personal inom vård och omsorg en påfyllningsdos för ett direkt skydd mot infektion, vilket också medför ett indirekt skydd för vårdtagare.

Evidens för en påfyllningsdos till olika befolkningsgrupper specificeras i tabell 1. Evidensen bygger på tillgängliga vetenskapliga rön som innefattar

- en större randomiserad klinisk prövning (ej vetenskapligt granskad)
- flera mindre kliniska observationsstudier där immunsvaret, skyddseffekt och säkerhet studerats
- rapporter från sjukdomsövervakning i länder som startat vaccinationsinsatser med en påfyllningsdos.

Ytterligare studier pågår och kunskapen kommer att öka snabbt över tid, men vid en formell bedömning av idag aktuella publicerade studier graderas kvalitén av evidensen som låg till måttlig då så ytterst få randomiserade studier genomförts i den snabba utvecklingen av nya SARS-CoV-2 varianter. Det kan dock konstateras att samtliga studier där olika studiemetodik använts pekar alla i samma riktning: en påfyllnadsdos ger en signifikant ökning av neutraliserande antikroppar mot ett flertal SARS-CoV-2-varianter inklusive deltavarianten, och första data där man studerat effekt indikerar en mer än 90-procentig skyddseffekt.

Folkhälsomyndigheten bedömer således att den förväntade nyttan med att erbjuda en påfyllnadsdos med ett av de två godkända mRNA-vaccinen överväger de kända riskerna. Om det immunsvaret som induceras av en påfyllnadsdos kommer att skydda långsiktigt mot kommande SARS-CoV-2-varianter är dock idag oklart och bör följas.

Tabell 1. Sammanfattning av nu tillgänglig evidens för nytta och risker med en påfyllnadsdos till olika befolkningsgrupper visade i sjukdomsövervakning av covid-19, observationsstudier och en randomiserad klinisk prövning.

Befolkningsgrupp	Evidens för nytta	Evidens för risk
1. Boende på SÄBO 2. Personer med hemtjänst och hemsjukvård 3. Personer 80 år eller äldre	Signifikant avklingande antikroppssvar (neutraliserande och IgG RBD) och T-cellssvar visat 6 månader efter två doser i primärvaccinationsschemat hos personer 18–85 år, störst hos personer 65 år och äldre (51, 52). B-minnesceller påvisade (53) och vid givandet av en påfyllnadsdos noteras en signifikant ökning (> 3-faldig) av SARS-CoV-2-specifika neutraliserande och andra antikroppar med visad korsimmunitet mot deltavarianten hos personer i studerade åldrar 18–85 år (44, 45). Stigande förekomst av genombrottsinfektioner, även med dödlig utgång (18, 41, 54-57).	Ingen ökad frekvens biverkningar för påfyllnadsdos jämfört med dos 2 vid användande av hel dos Comirnaty (100 µg) och halv dos Spikevax (50 µg) (34, 35, 44, 45).
	Skyddseffekt mot infektion visad (39, 40).	
	Skyddseffekt mot allvarlig sjukdom visad (41).	
Alla 65–79 år	Se ovan.	Se ovan.
Personal inom SÄBO, inom hemtjänst och hemsjukvård samt vård och omsorg 18–64 år	Signifikant avklingande antikroppssvar (neutraliserande och IgG RBD) och T-cellssvar visat 6 månader efter två doser i primärvaccinationsschemat hos personer 18–85 år, störst hos personer 65 år och äldre (52, 58, 59). B-minnesceller påvisade (53) och vid givandet av en påfyllnadsdos noteras en signifikant ökning (> 3-faldig) av SARS-CoV-2-specifika neutraliserande och andra antikroppar med visad korsimmunitet mot deltavarianten efter en påfyllnadsdos hos personer i studerade åldrar 18–85 år (44, 45). Stigande incidens av genombrottsinfektioner noteras >6 månader efter vaccination i den svenska genombrottsstatistiken i personalgrupper som vaccinerades tidigt (13, 60).	Ingen ökad frekvens biverkningar för påfyllnadsdos jämfört med dos 2 vid användande av hel dos Comirnaty (100 µg) och halv dos Spikevax (50 µg) (34, 35, 44, 45).
	Skyddseffekt mot infektion visad (39, 40).	

Befolkningsgrupp	Evidens för nytta	Evidens för risk
Personer med riskfaktorer för allvarlig covid-19-infektion 18–64 år (se faktaruta)	Skyddseffekt mot allvarlig sjukdom visad för personer 40 år eller äldre (41).  Se Personal inom SÄBO, inom hemtjänst och hemsjukvård samt vård och omsorg 18–64 år.	Se Personal verksamma vid SÄBO, inom hemtjänst samt vård och omsorg 18–64 år.
Alla 16–49 år	Se Personal verksamma vid SÄBO, inom hemtjänst samt vård och omsorg 18–64 år.  Rutinrapportering av allvarlig sjukdom reducerades i denna åldersgrupp först när individer ner t.o.m. 16 år vaccinerades (42).	Se Personal verksamma vid SÄBO, inom hemtjänst samt vård och omsorg 18–64 år.  Rutinrapportering av biverkningar i samband med påfyllnadsdos presenterad av MoH i Israel vid US FDA VRBPAC meeting visar ingen ökad risk (42).

### Riskfaktorer för allvarlig covid-19-infektion

Personer med följande sjukdomar, medicinska tillstånd m.m. löper en ökad risk för allvarlig covid-19-infektion:

- Kronisk hjärt- och kärlsjukdom
- Kronisk lungsjukdom såsom KOL samt svår och instabil astma
- Andra tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller försämrad hostkraft och sekretstagnation (till exempel extrem fetma, neuromuskulära sjukdomar eller flerfunktionshinder)
- Kronisk lever- eller njursvikt
- Diabetes typ 1 och typ 2
- Tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av en sjukdom eller behandling
- Downs syndrom

Källa: Folkhälsomyndigheten (61)

# Rekommendation

## Förslag på befolkningsgrupper som bör erbjudas en påfyllnadsdos

Folkhälsomyndigheten rekommenderar sedan den 28 september att följande grupper bör erbjudas en påfyllnadsdos vaccin mot covid-19 (samtliga åldersangivelser gäller från och med det kalenderår personen når aktuell ålder):

- personer boende på SÄBO
- personer med hemtjänst eller hemsjukvård
- övriga personer 80 år och äldre.

En stegvis vidare introduktion av påfyllnadsdoser föreslås. Denna bör starta med:

- personer 65–79 år, och parallellt
- personal inom SÄBO, hemtjänst och hemsjukvård.

Därefter, i ett nästa steg längre fram, föreslås en påfyllnadsdos erbjudas till följande grupper:

- alla 50 år och äldre
- personal inom vård och omsorg 18–64 år
- övriga personer med riskfaktorer för allvarlig covid-19-infektion enligt Folkhälsomyndighetens lista (se faktaruta) eller enligt behandlande läkare vid specialistmottagning i åldersgruppen 18–64 år.

Därefter föreslås rekommendationen utvidgas till:

- alla 16–49 år.

## Val av vaccin

Till samtliga ovan nämnda grupper (utom personer yngre än 30 år, se nedan) rekommenderas oberoende av vilket vaccin som getts vid tidigare doser, en dos av det mRNA-vaccin (Comirnaty hel dos 30 µg mRNA eller Spikevax halv dos 50 µg mRNA) som finns tillgängligt vid vaccinationstillfället. Om möjligt bör samma vaccin användas som vid tidigare doser, men detta är inte nödvändigt.

Till personer yngre än 30 år rekommenderas tills vidare Comirnaty och inte Spikevax som påfyllnadsdos.

## Tidpunkt för vaccination

Påfyllnadsdosen bör ges tidigast sex månader efter den andra dosen.



## Samadministration med influensavaccin

Vaccinationsinsatsen hösten 2021 bör till en början styras av behovet av påfyllnadsdoser mot covid-19 för de specificerade grupperna. Vaccination mot covid-19 bör prioriteras i detta skede. Om tillgången till vaccin mot influensa medger samtidig administration kan det ske enligt följande:

- Vaccin mot covid-19 och standarddos influensavaccin kan ges vid samma tillfälle (olika injektionsställen ska användas).  
Detta gäller även vid vaccination av gravida. För barn rekommenderas dock generellt att man separerar covid-19-vaccinationer från andra vacciner, men i enskilda fall och efter beslut av behandlande läkare, kan det vara aktuellt med vaccination samtidigt med influensavaccin.
- Vaccin mot covid-19 och högdos influensavaccin separeras minst sju dagar då reaktogenicitet rapporteras för båda vaccinerna.

## Samadministration med andra vacciner

- Det bör gå minst sju dagar mellan påfyllnadsdosen mot covid-19 och en annan vaccination (till exempel vaccination mot pneumokocker eller TBE).

# Kunskapsluckor

Följande kunskapsluckor har identifierats vid sammanställning av detta kunskapsunderlag:

- Begränsad kunskap om kort- och långvarig skyddseffekt av en påfyllnadsdos mot allvarlig sjukdom och död orsakad av covid-19.
- Begränsad kunskap om långsiktig säkerhet efter administration av en påfyllnadsdos.
- Ingen kunskap om minskad smittsamhet hos personer som fått en påfyllnadsdos vid genombrottsinfektion för SARS-CoV-2, t.ex. vård- och omsorgspersonal.
- Ingen kunskap om eventuellt behov av ytterligare påfyllnadsdoser orsakat av avklingande immunitet eller nya virusvarianter av särskild betydelse (VOCs).
- Ingen kunskap finns om huruvida de covid-19-vacciner som förväntas att bli godkända under de kommande månaderna (såsom protein-subenhetsvaccin och inaktiverat helvirusvaccin med och utan adjuvans, utvecklat av Novavax, Sanofi/GSK och Valneva) kommer att kunna fungera som boostervacciner.
- Begränsad kunskap finns om och när behov av uppdaterade vaccin som innehåller en eller flera SARS-CoV-2-varianter kan uppstå och hur mycket tid för utveckling, produktion och distribution av sådana som kommer att behövas. Särskilt är ställningstaganden nödvändiga kring optimal tidpunkt för eventuella ytterligare påfyllnadsdoser och samarbete på internationell nivå önskvärt.

# Uppföljning

Rekommendationerna om en påfyllnadsdos kommer att följas upp av Folkhälsomyndigheten i samråd med andra myndigheter inklusive Läkemedelsverket, externa experter inom professionen och forskargrupper med relevant expertis.

Av särskild betydelse för denna rekommendation där mRNA-vacciner används vid en påfyllnadsdos och erfarenhet samtidigt byggs upp, är att följa nytta och säkerhet (kort- och långsiktigt) med denna nya vaccinteknologi (34). Följande områden behöver följas och utvärderas:

1. Rapportering av vaccinationstäckning för en påfyllnadsdos per ålders- och annan riskgrupp.
2. Rapportering av genombrottsinfektioner efter en påfyllnadsdos i form av
  - sjukhusvårdade covid-19-fall som är vaccinerade med fördelning på ålder och riskgrupp/vaccinprodukt/tidpunkt för dos 3
  - IVA-vårdade covid-19-fall som är vaccinerade med fördelning på ålder och riskgrupp/vaccinprodukt/tidpunkt för dos 3
  - dödsfall orsakade av covid-19 som är vaccinerade med fördelning på ålder och riskgrupp/vaccinprodukt/tidpunkt för dos 3.
3. Rapportering av nosokomiala utbrott på SÄBO, geriatriska kliniker och sjukhus.
4. Antikroppsbestämningar och T-cellsundersökningar i definierade kohorter (äldre, sjukhuspersonal, unga vuxna, barn etc.) efter en påfyllnadsdos och tvärsnittsstudier i svenska befolkningen (åldersspecifik) i samarbete med intresserade forskargrupper.
5. Nordisk registerstudie av säkerhet och effektivitet efter en påfyllnadsdos där Läkemedelsverket är ansvarigt i Sverige, och nationella studier i samarbete med intresserade forskargrupper.

# Referenser

1. Folkhälsomyndigheten. När hände vad under pandemin? [Internet]. [uppdaterad 2021-10-21; citerad 2021-10-25]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/folkhalsomyndighetens-arbete-med-covid-19/nar-hande-vad-under-pandemin/>.
2. Payne R, Longet S, Austin J, Skelly D, Dejnirattisai W, Adele S, et al. Sustained T Cell Immunity, Protection and Boosting Using Extended Dosing Intervals of BNT162b2 mRNA Vaccine. SSRN; 2021.
3. Payne RP, Longet S, Austin JA, Skelly DT, Dejnirattisai W, Adele S, et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. Cell. DOI:10.1016/j.cell.2021.10.011.
4. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine. Lancet preprint Available at SSRN: <https://ssrncom/abstract=377268>. 2021.
5. Amirthalingam G, Bernal JL, Andrews NJ, Whitaker H, Gower C, Stowe J, et al. Higher serological responses and increased vaccine effectiveness demonstrate the value of extended vaccine schedules in combatting COVID-19 in England. medRxiv. 2021:2021.07.26.21261140. DOI:10.1101/2021.07.26.21261140.
6. Folkhälsomyndigheten. Vaccinationstäckning för alla personer 16 år och äldre [Internet]. [uppdaterad 2021-09-30; citerad 2021-10-18]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-vaccination-mot-covid-19/uppfoljning-av-vaccination/vaccinationstackning/>.
7. Folkhälsomyndigheten. En extra dos vaccin mot covid-19 rekommenderas vid immunbrist. Augusti 2021. Solna: Folkhälsomyndigheten, 2021. Artikelnummer: 21187. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/e/en-extra-dos-vaccin-mot-covid-19-rekommenderas-vid-immunbrist/>.
8. Folkhälsomyndigheten. Bekräftade fall i Sverige – daglig uppdatering [Internet]. [citerad 2021-10-17]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/bekraftade-fall-i-sverige/>.
9. Socialstyrelsen. Vård och covid-19 [Internet]. [citerad 2021-10-17]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/statistik-om-slutenvard-av-patienter-med-covid-19/>.
10. Folkhälsomyndigheten. Veckorapport om covid-19, vecka 40 [Internet]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/covid-19-veckorapporter/>.
11. Folkhälsomyndigheten. Scenarier för fortsatt spridning – delrapport 6. Solna: Folkhälsomyndigheten, 2021. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/s/scenarier-for-fortsatt-spridning-delrapport-6/>.
12. Acharya CB, Schrom J, Mitchell AM, Coil DA, Marquez C, Rojas S, et al. No Significant Difference in Viral Load Between Vaccinated and Unvaccinated, Asymptomatic and Symptomatic Groups When Infected with SARS-CoV-2 Delta Variant. medRxiv. 2021:2021.09.28.21264262. DOI:10.1101/2021.09.28.21264262.
13. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. New England Journal of Medicine. 2021;385(16):1474-84. DOI:10.1056/NEJMoa2109072.

14. Burugorri-Pierre C, Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Lecorche E, Pariel S, Donadio C, et al. Investigation of an Outbreak of COVID-19 in a French Nursing Home With Most Residents Vaccinated. *JAMA Network Open*. 2021;4(9):e2125294-e. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.25294.
15. Schietzel S, Anderegg MA, Limacher A, Born A, Horn MP, Maurer B, et al. Humoral and cellular immune responses upon SARS-CoV-2 vaccines in patients with anti-CD20 therapies: A systematic review and meta-analysis of 1342 patients. *medRxiv*. 2021:2021.09.30.21264335. DOI:10.1101/2021.09.30.21264335.
16. Lee ARYB, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee M, Muthiah MD, et al. Efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021:2021.09.28.21264126. DOI:10.1101/2021.09.28.21264126.
17. Liu C, Lee J, Ta C, Soroush A, Rogers JR, Kim JH, et al. A Retrospective Analysis of COVID-19 mRNA Vaccine Breakthrough Infections – Risk Factors and Vaccine Effectiveness. *medRxiv*. 2021:2021.10.05.21264583. DOI:10.1101/2021.10.05.21264583.
18. Folkhälsomyndigheten. Förekomst av covid-19 efter vaccination [Internet]. [uppdaterad 2021-10-15; citerad 2021-10-17]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-vaccination-mot-covid-19/uppfoljning-av-vaccination/forekomst-av-covid-19-efter-vaccination/>.
19. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021:100249. DOI:10.1016/j.lanepe.2021.100249.
20. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On Y, Bodenheimer O, Freedman L, Haas E, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *medRxiv*; 2021.
21. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2101765.
22. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
23. Chung H, He S, Nasreen S, Sundaram ME, Buchan SA, Wilson SE, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ*. 2021;374:n1943. DOI:10.1136/bmj.n1943.
24. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Tang P, Hasan MR, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nature Medicine*. 2021;27(9):1614-21. DOI:10.1038/s41591-021-01446-y.
25. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021. DOI:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7017e2external>.
26. Harder T, Külper-Schiek W, Reda S, Treskova-Schwarzbach M, Koch J, Vygen-Bonnet S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection with the Delta (B.1.617.2) variant: second interim results of a living systematic review and meta-analysis, 1 January to 25 August 2021. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2021;26(41). DOI:10.2807/1560-7917.es.2021.26.41.2100920.
27. The COVID-NMA initiative. COVID-19 vaccine effectiveness on variants of concern. Observational studies [Internet]. Hämtad från: [https://covid-nma.com/vaccines/os\\_vaccines/](https://covid-nma.com/vaccines/os_vaccines/).

28. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW-hub. Hämtad från: [www.view-hub.org](http://www.view-hub.org).
29. European Medicines Agency. Produktresumé Comirnaty. Hämtad från: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_sv.pdf).
30. European Medicines Agency. EMA evaluating data on booster dose of COVID-19 vaccine Comirnaty [Internet]. [uppdaterad 2021-09-06; citerad 2021-09-24]. Hämtad från: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-evaluating-data-booster-dose-covid-19-vaccine-comirnaty>.
31. Pfizer Inc. Pfizer and BioNTech announce phase 3 trial data showing high efficacy of a booster dose of their COVID-19 vaccine [Internet, pressmeddelande]. Hämtad från: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-phase-3-trial-data-showing>.
32. European Medicines Agency. Spikevax: EMA recommendation on booster [Internet, pressmeddelande]. [uppdaterad 2021-10-25]. Hämtad från: <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster>.
33. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Takes Additional Actions on the Use of a Booster Dose for COVID-19 Vaccines [Pressmeddelande]. 2021-10-20. Hämtad från: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-additional-actions-use-booster-dose-covid-19-vaccines>.
34. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations - Preliminary Report. medRxiv. 2021. DOI:10.1101/2021.10.10.21264827.
35. Matthew Snape. WHO consultation on COVID-19 vaccines research 25 October 2021: Emerging evidence on safety and the need for additional doses of COVID-19 vaccines. Session 2. Updated evidence and considerations regarding the administration of additional doses: Emerging data on homologous and heterologous boosting. Hämtad från: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/25/default-calendar/who-consultation-on-covid-19-vaccines-research-emerging-evidence-on-safety-and-the-need-for-additional-doses-of-covid-19-vaccines>.
36. European Medicines Agency. Produktresumé Vaxzevria. Hämtad från: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_sv.pdf).
37. European Medicines Agency. Produktresumé Spikevax. Hämtad från: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_sv.pdf).
38. Public Health England. JCVI issues updated advice on COVID-19 booster vaccination [Internet, pressmeddelande]. [uppdaterad 2021-09-14]. Hämtad från: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-booster-vaccination>.
39. 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;385(15):1393-400. DOI:10.1056/NEJMoa2114255.
40. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, et al. Protection Across Age Groups of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19. medRxiv. 2021:2021.10.07.21264626. DOI:10.1101/2021.10.07.21264626.
41. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. New England Journal of Medicine. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2114228.
42. Israeli MOH, Weizmann Institute of Science, Gertner Institute, Hebrew University & Technion. Booster protection across ages - data from Israel. Presenterat för Vaccines and Related Biological

- Products Advisory Committee vid U.S. Food and Drug Administration, vid möte 14-15 oktober 2021. Hämtad från: <https://www.fda.gov/media/153086/download>.
43. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission. medRxiv. 2021:2021.09.28.21264260. DOI:10.1101/2021.09.28.21264260.
  44. Pfizer Inc. BNT162b2 VRBPAC Briefing Document. Presenterat för Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee vid U.S. Food and Drug Administration, vid möte 17 september 2021. Hämtad från: <https://www.fda.gov/media/152161/download>.
  45. Moderna. mRNA-1273 Booster Dose. Presenterat för Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee vid U.S. Food and Drug Administration, vid möte 14 oktober 2021. Hämtad från: <https://www.fda.gov/media/152953/download>.
  46. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Statement on ACIP Booster Recommendations [Internet, pressmeddelande]. [uppdaterad 2021-09-24]. Hämtad från: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0924-booster-recommendations-.html>.
  47. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Expands Eligibility for COVID-19 Booster Shots [Internet, pressmeddelande]. [uppdaterad 2021-10-21]. Hämtad från: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p1021-covid-booster.html>.
  48. Billingsley S, Brandén M, Aradhya S, Drefahl S, Andersson G, Mussino E. COVID-19 mortality across occupations and secondary risks for elderly individuals in the household: A population register-based study. Scand J Work Environ Health. 2021. DOI:10.5271/sjweh.3992.
  49. Folkhälsomyndigheten. Vaccinationstäckning per födelseland, inkomst och utbildningsgrad – vecka 43 [Internet]. [uppdaterad 2021-10-28]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-vaccination-mot-covid-19/uppfoljning-av-vaccination/vaccinationstackning-i-undergrupper/>.
  50. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021;385(12):1078-90. DOI:10.1056/NEJMoa2110475.
  51. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. The New England journal of medicine. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2114583.
  52. Tober-Lau P, Schwarz T, Vanshylla K, Hillus D, Gruell H, Group ECS, et al. Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in the elderly and in younger health care workers. medRxiv. 2021:2021.08.26.21262468. DOI:10.1101/2021.08.26.21262468.
  53. Ciabattini A, Pastore G, Fiorino F, Polvere J, Lucchesi S, Pettini E, et al. Evidence of SARS-CoV-2-Specific Memory B Cells Six Months After Vaccination With the BNT162b2 mRNA Vaccine. Frontiers in Immunology. 2021;12(3751). DOI:10.3389/fimmu.2021.740708.
  54. Pegu A, O'Connell Sarah E, Schmidt Stephen D, O'Dell S, Talana Chloe A, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science. 2021;373(6561):1372-7. DOI:10.1126/science.abj4176.
  55. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. The Lancet. 2021;398(10309):1407-16. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02183-8.
  56. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. New England Journal of Medicine. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2110345.

57. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2114114.
58. Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet*. 2021;398(10298):385-7. DOI:10.1016/s0140-6736(21)01642-1.
59. Havervall S, Marking U, Greilert-Norin N, Gordon M, Ng H, Christ W, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on longitudinal vaccine immune responses. *medRxiv*. 2021:2021.10.16.21264948. DOI:10.1101/2021.10.16.21264948.
60. Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, Laurent LC, Pride D, Longhurst CA, et al. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI:10.1056/NEJMc2112981.
61. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om prioritetsordning för vaccination mot covid-19 [Internet]. [uppdaterad 2021-10-05]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/rekommendationer-for-vaccination-mot-covid-19/>.



Detta beslutsunderlag har tagits fram för att värdera nytta och risker med påfyllnadsdoser av covid-19 vaccin till ytterligare befolkningsgrupper, inklusive dem som hittills i ett första steg rekommenderats vaccination.

---

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

[www.folkhalsomyndigheten.se](http://www.folkhalsomyndigheten.se)