



Dato 25-04-2022

Sagsnr. 05-0600-1117

Faglige anbefalinger vedr. 4. stik covid-19 vaccination

Sundhedsstyrelsen vurderer, at visse grupper med svært nedsat immunforsvar kan have gavn af at blive vaccineret med et 4. stik i foråret/sommeren 2022. Sundhedsstyrelsen vurderer løbende målgrupper, der kan have gavn heraf og har opdateret den tidligere udgave af *Anbefalinger vedr. 4. stik covid-19 vaccine til personer med svært nedsat immunforsvar*.

Baggrund

Sundhedsstyrelsen udarbejdede med rådgivning fra en faglig arbejdsgruppe første udgave af faglige anbefalinger vedrørende et 4. stik med en covid-19 vaccine til udvalgte personer med svært nedsat immunforsvar, som blev udgivet den 18. januar 2022.

Sundhedsstyrelsen vurderede i det faglige notat udgivet den 18. januar 2022, at nogle personer med svært nedsat immunforsvar forventeligt har et utilstrækkeligt immunrespons mod covid-19 efter 3. stik og derfor kan have nedsat eller manglende effekt af vaccination mod covid-19. Det blev fundet sandsynligt, at 4. stik kan øge disse patienters immunrespons og derigennem medvirke til at forebygge alvorlige sygdomsforløb mod covid-19, hvorfor 4. stik blev anbefalet til en afgrænset gruppe. Denne anbefaling er fortsat gældende.

Et 4. stik er udenfor EU's godkendelsesgrundlag, dvs. såkaldt 'off-label'. Indikation for vaccination forudsætter derfor en konkret individuel lægefaglig vurdering jf. gældende retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme (ECDC) har i en fælles erklæring udmeldt, at et 4. stik til personer med svært nedsat immunforsvar burde være en del af de eksisterende vaccinationsprogrammer, da disse personer kan forventes at have begrænset effekt af de tidligere vaccinationer¹.

Sundhedsstyrelsen finder ikke, at der ud fra en sundhedsfaglig vurdering er basis for en anbefaling om massevaccination med 4. stik i det generelle vaccinationsprogram på nuværende tidspunkt. Tilbuddet om 4. stik er således målrettet en afgrænset gruppe, hvor en læge kan stille indikation for vaccination med 4. stik på baggrund af den enkelte persons sygdom/tilstand.

¹ [COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines \(europa.eu\)](https://ecdc.europa.eu/en/covid-19/joint-statement-ecdc-ema-fourth-dose-mrna-vaccines)

Det vurderes, at et 4. stik sandsynligvis kan blive aktuelt for en bredere del af befolkning på et senere tidspunkt, fx til efteråret, hvor det forventes, at der vil ske en fornyet opblussen i smitte med covid-19. Tilbuddet om 4. stik til den bredere befolkning skal igangsættes på et optimalt tidspunkt, hvilket særligt ikke skal være for tidligt i forhold til, hvornår smitten forventes at blusse op, da den beskyttende effekt mod smitte og infektion er størst i de første uger/måneder efter vaccination, da det er her niveauet af beskyttende antistoffer er højest. Samtidig skal der gå mindst tre måneder, og muligvis er det optimalt, at der går endnu længere tid mellem 3. og 4. stik. Det er derfor hensigtsmæssigt, at der til efteråret er gået mere end tre måneder siden sidste stik for den generelle befolkning, for at sikre at effekten af yderligere vaccinationer indtræffer på det optimale tidspunkt i forhold til at forebygge smitte og beskytte overfor svær sygdom samt at fastholde den høje tilslutning i en ny sæson.

Forberedelse af et vaccinationsprogram mod covid-19 for efterår/vinter 2022/23 er i gang.

Hen over foråret og sommeren 2022 og forud for et vaccinationsprogram til efteråret, vurderer Sundhedsstyrelsen, at der fortsat er nogle grupper, der har behov for et 4. stik grundet svært nedsat immunforsvar, hvilket beskrives i denne opdaterede retningslinje for 4. stik. Den faglige anbefaling for 4. stik covid-19 vaccination er opdateret med en justering af målgruppen for 4. stik, da det er vurderet hensigtsmæssigt at beskrive nogle bredere kategorier af patienter, hvor der kan stilles indikation for vaccination med 4. stik. Det giver i højere grad mulighed for, at der kan foretages individuelle lægefaglige vurderinger af behovet for 4. stik hos den enkelte patient. Derudover er visitationsprocessen justeret. Disse justeringer sker på baggrund af den generelle sæsonafgrunding af massevaccinationsprogrammet, således at der bibeholdes en mulighed for, at enkelte personer ud fra en individuel vurdering kan blive visiteret til et 4. stik.

Faglige anbefalinger for 4. stik med covid-19 vaccination

Formålet med 4. stik er at forebygge alvorlige sygdomsforløb med covid-19. Langt de fleste i befolkningen vurderes at være godt beskyttet mod alvorlig covid-19 sygdom, når de har fået 3. stik.

Nogle personer med svært nedsat immunforsvar har grundet sygdom eller særlig immundæmpende behandling forventeligt et utilstrækkeligt immunrespons og derved utilstrækkelig effekt efter 3. stik. Sundhedsstyrelsen vurderer det sandsynligt, at et 4. stik kan øge disse patienters immunrespons og derigennem medvirke til at forebygge alvorlige sygdomsforløb mod covid-19.

Sundhedsstyrelsen har beskrevet nogle målgrupper, hvor der kan stilles indikation for et 4. stik på baggrund af en individuel lægefaglig vurdering af behovet for 4. stik hos den enkelte patient. Målgrupperne bygger på den tidligere gennemgang af evidensen, som beskrevet i notatet per 18. januar 2022.

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at målgruppen af personer med svært nedsat immunforsvar, hvor 4. stik bør overvejes, er begrænset.

Det er den behandlende læge, der ud fra en individuel, lægefaglig vurdering af den enkelte patient, kan ordinere et 4. stik, såfremt lægen vurderer, at der i den konkrete patients situation kan stilles indikation. Tilbud om 4. stik er fortsat udenfor EU's godkendelsesgrundlag, dvs. såkaldt 'off-label'-vaccination, hvorfor en konkret lægefaglig vurdering af indikation for vaccination er en forudsætning for et tilbud om vaccination.

Målgrupper, hvor 4. stik covid-19 vaccination kan overvejes, er følgende:

- Patienter med visse hæmatologiske kræftsygdomme og patienter der skal eller er i aktiv kemoterapi
- Patienter med væsentligt nedsat immunforsvar fx primær immundefekt, organtransplanterede, HIV infektion med svært påvirket immunforsvar, stamcelletransplanterede mv.
- Patienter i behandling med visse lægemidler, der påvirker immunforsvaret i væsentlig grad fx Rituximab, Ocrelizumab eller Alemtuzumab
- Patienter i hæmodialyse og peritoneal dialyse
- Patienter med visse alvorlige reumatologisk lidelser fx sclerodermi, SLE mv.
- Patienter med svær multisygdom, hvor det vurderes, at der kan være nedsat immunforsvar, eller hvor det vurderes, at der er aktuelle forhold, der medvirker til en særlig øget risiko, fx mange tilbagevendende luftvejsinfektioner.

I bilag 1 fremgår en mere detaljeret liste over de sygdomme og tilstande, hvor 4. stik bør overvejes efter en konkret lægefaglig vurdering.

Sundhedsstyrelsen følger løbende udviklingen på området og vurderer løbende, om der er behov for at tilpasse anbefalingerne.

Vaccinationsregime og interval

Et 4. stik er aktuelt ikke godkendt i EU for nogle af de tilgængelige vacciner mod covid-19. 4. stik vil således fortsat være udenfor EU's godkendelsesgrundlag, dvs. såkaldt 'off-label'-vaccination, hvorfor tilbud af vaccination forudsætter en konkret lægefaglig vurdering af indikation for vaccination jf. gældende retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen. Datagrundlaget for sikkerheden ved 4. stik er begrænset, idet der kun er begrænset erfaring med et 4. stik fra udlandet. Sundhedsstyrelsen forventer som udgangspunkt, at bivirkningerne efter et 4. stik vil svare til dem, der blev observeret efter 3. stik. For personer med sygdomme eller tilstande, der gør, at de har et nedsat immunforsvar, skønnes risikoen for bivirkninger at være lav.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at 4. stik gives til personer med svært nedsat immunforsvar tidligst tre måneder efter 3. stik. Et 4. stik kan gives med enten Comirnaty® fra BioNTech-Pfizer eller Spikevax® fra Moderna².

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-issue-advice-fourth-doses-mrna-covid-19-vaccines>

En række danske lægevidenskabelige selskaber har udgivet faglige anbefalinger om tidspunkt for vaccination samt behov for evt. pausering af medicin mv. for deres respektive patientgrupper. Disse beskrives i kapitel 3 i Sundhedsstyrelsens *Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19 i det generelle vaccinationsprogram*³ og i selskabernes egne faglige retningslinjer.

Visitation, ordination, vaccination og journalføring

Efter afrunding af vaccinationsprogrammet den 15. maj 2022 visiterer behandlende sygehuslæge udvalgte patienter ned til 12 år omfattet af denne retningslinje til 4. stik covid-19 vaccine ved selv at oprette vaccinationsforløb til patienten direkte i Det Danske Vaccinationsregister (DDV). Patienten modtager ikke som tidligere⁴ invitation i e-Boks/mit.dk, men kan efter oprettelse i FMK/DDV møde op på regionalt vaccinationscenter eller hos en af de regionale samarbejdspartnere, som tilbyder vaccination. Efter lokale aftaler, kan vaccination også foregå på den enkelte afdeling el.lign., hvorved den ordinerende læge selv opretter, effektuerer og journalfører vaccinationen i FMK/DDV⁵.

Langt de fleste personer omfattet af disse anbefalinger vil være i et aktivt behandlingsforløb på en sygehusafdeling, og de vil derfor kunne tage kontakt til deres behandlende sygehuslæge med henblik på at blive visiteret til et 4. stik. Der kan dog være enkelte patienter, der ikke har et aktivt behandlingsforløb på sygehus på nuværende tidspunkt. I disse tilfælde, hvor patienten ikke har en behandlingsansvarlig sygehuslæge, kan patienten rette henvendelse til deres praktiserende læge, som kan foretage en indledende vurdering i henhold til denne retningslinje og efterfølgende visitere telefonisk eller digitalt til en udvalgt sygehusafdeling i regionen med henblik på en endelig vurdering. Sygehusafdelingen foretager derefter den endelige vurdering samt efterfølgende oprettelse af vaccinationsforløb på baggrund af informationen fra den praktiserende læge. Regionen orienterer borgeren om oprettelse af vaccinationsforløb til 4. stik, enten digitalt eller telefon. Såfremt visitationen afvises, skal praktiserende læge informeres herom.

Vaccination kan foregå på regionalt vaccinationscenter samt hos regionale samarbejdspartnere. Selve indgivelsen af vaccinen kan foregå efter samme procedurer og på delegeret medhjælp som beskrevet i kapitel 6 i *Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19 i det generelle vaccinationsprogram*⁶. Vaccination håndteres i øvrigt som for den øvrige befolkning.

³ Sundhedsstyrelsen, Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19: www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19

⁴ Før afrunding af det generelle vaccinationsprogram mod covid-19 (dvs. i perioden fra 18. januar 2022 til 25. april 2022) visiterede behandlende læge på sygehus patienter med svært nedsat immunforsvar omfattet af denne retningslinje til 4. stik, ved at indsende de udvalgte patienters CPR-numre til regionen (som ikke foretager yderligere visitation). Regionen sendte herefter lister over visiterede patienter til Statens Serum Institut, som oprettede vaccinationsforløb og patienten blev inviteret via e-Boks/mit.dk til 4. stik.

⁵ [Registrering af vacciner i Det Danske Vaccinationsregister \(DDV\) \(ssi.dk\)](http://www.ssi.dk/da/Registrering-af-vacciner-i-Det-Danske-Vaccinationsregister-DDV)

⁶ Sundhedsstyrelsen, Retningslinje for håndtering af vaccination mod covid-19: www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-vaccination-mod-COVID-19

Information til patienten og pårørende samt journalføring

Da 4. stik ikke er en del af vaccinerne aktuelle godkendelsesgrundlag, er der skærpet informations- og journalføringspligt. Ordination uden for godkendelsesgrundlaget kan foretages af alle læger, men lægen er ved beslutningen om ordination forpligtet til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed, jf. autorisationslovens § 17.

Det vil ved ordinationen af et 4. stik være den ordinerende læges ansvar at foretage en konkret og individuel vurdering af den enkelte patient med behørig afvejning af fordele vs. mulige risici, sikring af grundig information, herunder om grundlaget for risikoafvejningen, indhentning af samtykke samt journalføring af grundlaget for beslutningen om ordination. Patienten skal informeres om virkninger, mulige bivirkninger, den faglige vurdering af risiko for komplikationer og bivirkninger og om, at der er tale om behandling uden for godkendt indikation, som derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Sundhedsstyrelsen har udarbejdet borgerrettet informationsmateriale vedr. dette, som kan benyttes til at understøtte informationen til borgeren⁷. Det skal journalføres, hvad patienten er oplyst om. Indikationen for vaccinationen (eksempelvis tilstand med svært nedsat immunforsvar) skal journalføres.

⁷ Sundhedsstyrelsen, borgerrettet pjece: [Tilbud om et 4. stik mod covid-19 til personer med svært nedsat immunforsvar - Sundhedsstyrelsen](#)

Bilag 1. Sygdomme og tilstande med svær immunsuppression og forventet nedsat immunrespons ved vaccination mod covid-19

I tabel 1 nedenfor fremgår sygdomme og tilstande, hvor det vurderes, at der efter 3. stik forsåt må forventes nedsat eller manglende effekt af vaccination mod covid-19. Personer med disse sygdomme og tilstande anbefales derfor 4. stik.

I forhold til 3. stik viste både dansk og international forskning, at det fortrinsvis drejede sig om personer med visse typer ondartede blod- og knoglemarvsygdomme (hæmatologiske kræftformer), som fx kronisk leukæmi, lymfom (lymfekræft) og sygdommen myelomatose, samt patienter, der er transplanterede^{8,9,10,11,12}. Desuden er der tale om patienter med immundefekter, udvalgte personer i behandling for alvorlige systemiske gigttilidelser, samt andre sygdomme eller behandlinger, der rammer den del af immunforsvaret, der skal reagere på en vaccine^{13,14}. Selvom vidensgrundlaget er begrænset, drejer det sig for 4. stik langt overvejende om den samme gruppe.

Patienter med solide kræftformer som fx bryst-, lunge-, prostata- og tyktarmskræft kan som udgangspunkt forvente at være beskyttet mod et alvorligt forløb med covid-19, når de har modtaget et 3. stik. Forskellige studier peger dog på, at samme patienter, som er i behandling med kemoterapi, har lavere respons på vacciner og antistoftitre efter 2. stik. Ser man på estimater af serokonvertering, spænder det fra 81-98 %^{15,16,17,18,19,20,21}. Kemoterapi var en prædiktor for dårligere respons på vaccination, hvor 14 % af patienterne ikke serokonverterede²².

⁸ [www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00395-0](http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00395-0)

⁹ www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-07/07-COVID-Oliver-508.pdf

¹⁰ [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252830/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252830/)

¹¹ [www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00336-6](http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00336-6)

¹² [www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(21\)00389-5](http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(21)00389-5)

¹³ www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11299

¹⁴ www.papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3910058

¹⁵ [Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study - The Lancet Oncology](#)

¹⁶ [Immunogenicity of COVID-19 Vaccination in Immunocompromised Patients: An Observational, Prospective Cohort Study Interim Analysis | medRxiv](#)

¹⁷ [Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer: Cancer Cell](#)

¹⁸ [Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer - ScienceDirect](#)

¹⁹ [Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer | Clinical Pharmacy and Pharmacology | JAMA Oncology | JAMA Network](#)

²⁰ [Efficacy of SARS-CoV-2 vaccine in thoracic cancer patients: a prospective study supporting a third dose in patients with minimal serologic response after two vaccine doses | medRxiv](#)

²¹ [High seroconversion rate but low antibody titers after two injections of BNT162b2 \(Pfizer-BioNTech\) vaccine in patients treated with chemotherapy for solid cancers \(nih.gov\)](#)

²² www.papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3901796

Personer med let nedsat immunforsvar, herunder personer i behandling med immunsupprimerende lægemidler, som fx methotrexat eller prednisolon (binyrebarkhormon), kan ligeledes forventes at være dækket ind af vaccination mod covid-19. Nogle af disse grupper kan dog have et lavere niveau af antistoffer i blodet, såvel som den cellulære immunitet, kan være lavere end for personer med et normalt immunforsvar^{23,24,25,26,27}.

Personer med svær multisygdom kan tilbydes 4. stik, hvis det findes relevant ud fra en individuel lægelig vurdering, at patienten kan have nedsat immunforsvar, eller at der er aktuelle forhold, der medvirker til en særlig øget risiko for et alvorligt forløb mod covid-19, fx hvis patienten har mange tilbagevendende luftvejsinfektioner²⁸.

Tabel 1. Oversigt over sygdomme og tilstande, hvor patienten anbefales et 4. stik

Sygdom/tilstand
Akut leukæmi eller kronisk myelomonocytær leukæmi
Myelodysplastisk syndrom
Kronisk lymfatisk leukæmi
Myelomatose eller AL amyloidose
Lymfom
Myelofibrose
Aplastisk anæmi
T-celle large granular leukæmi
Allogent knoglemarvstransplanterede
Primær immundefekt
HIV-infektion med udtalt immundefekt (CD4 < 200)
Kræftsygdom med aktiv kemoterapi i 2021 og 2022. Personer, som alene har modtaget stråleterapi eller anden aktiv anticancer-behandling er således ikke omfattet.
Behandling med et af følgende lægemidler i løbet af 2021 og 2022: Rituximab (behandling inden for 6 mdr. før 1. covid-19 vaccinedosis) Ocrelizumab (behandling inden for 6 mdr. før 1. covid-19 vaccinedosis) Alemtuzumab ATG Ciclosporin Tacrolimus Mycophenolat Immunglobulin substitution Fludarabin, Bendamustin eller Cladribin

²³ www.gut.bmj.com/content/early/2021/04/25/gutjnl-2021-324789

²⁴ www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851176/

²⁵ www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34035003/

²⁶ www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7989162/

²⁷ <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11299>

²⁸ Udvidelse af målgruppen for 4. stik i forbindelse med afrunding af det generelle vaccinationsprogram mod covid-19.

Sphingosin-1-phosphat receptor inhibitorer
Transplantation, herunder organtransplantation, knoglemarvstransplantation, stamcelletransplantation og kunstig hjertepumpe
Stamcelletransplantation. Der tilbydes et fuldt nyt vaccinationsregime, dvs. 2 doser mRNA-vaccine, til disse patienter 2-3 måneder efter stamcelletransplantationen
Hæmodialyse eller peritonealdialyse
Svær multisygdom, hvor det lægeligt vurderes, at der hos den enkelte patient kan være nedsat immunforsvar, eller at der er aktuelle forhold, der medvirker til en særlig øget risiko, fx mange tilbagevendende luftvejsinfektioner

Ud over personer omfattet af listen ovenfor, vil der være nogle særligt sårbare patienter med visse alvorlige reumatologiske lidelser fx vaskulitis, sclerodermi eller Systemisk Lupus Erythematosus, som efter en individuel lægefaglig vurdering kan tilbydes et 4. stik eller et nyt, fuldt vaccinationsregime.

Det er ikke fastlagt, hvilket niveau af antistoffer i blodet, der beskytter mod covid-19, og Sundhedsstyrelsen anbefaler ikke antistofmåling for at vurdere immunresponsen hverken før eller efter vaccination. For personer, der ikke opnår antistofsvaret trods gentagen vaccination, skal forebyggende behandling med antistoffer overvejes.