

## Anbefaling

FHI anbefaler at intervallet mellom dosene for mRNA-vaksinene økes til inntil 12 uker for alle aldersgrupper under 65 år uten underliggende sykdommer (prioriteringsgruppe 8-9 og aldersgruppen 18-44 år). En slik omprioritering anses å maksimere nytten av vaksinedosene i forhold til å hindre alvorlig sykdom og død. I tillegg vil det bidra til å redusere smittenivået i samfunnet. Anbefalingen vil ikke ha tilbakevirkende kraft. Dette innebærer at de som har fått time til vaksinasjon med dose 2 før anbefalingen trer i kraft, vil opprettholde sin avtale.

## Sammendrag

Kunnskapen hittil viser at en dose mRNA-vaksine gir god beskyttelse mot alvorlig sykdom blant eldre og de med underliggende sykdommer, i tillegg til å beskytte mot infeksjon blant helsepersonell. Det er ikke tegn til at beskyttelsesgraden etter første vaksinedose reduseres ved intervall til dose 2 på over 6 uker.

Nyere data på immunrespons etter vaksinasjon med mRNA-vaksine og etter gjennomgått covid-19 antyder lang varighet av antistoffer mot S-proteinet fra SARS-CoV-2, og at forskjellen i antistoffnivå fra 6 til 12 uker etter vaksinasjon kun er minimal. Det er ikke fullstendig kjent hvilken del av immunresponsen som korrelerer til beskyttelse, men antistoffer antas å være viktige. I de kliniske studiene forut for godkjenning, var det kun halvparten av de vaksinerte som fikk nøytraliserende antistoffer etter første dose. En forlengelse av intervallet mellom dosene vil kunne innebære noe økt risiko for gjennombruddsinfeksjoner sammenliknet med et kortere intervall, noe som kan ha størst negativ effekt for de med underliggende risikotilstander.

En utvidelse av intervallet mellom dose 1 og 2 for mRNA-vaksiner til inntil 12 uker for personer under 65 år uten underliggende sykdommer (prioriteringsgruppe 8-9, samt 18-44-åringer) vil sikre tilbud om første dose vaksine til en større andel av befolkningen raskere. Dette innebærer en relativt god beskyttelse mot infeksjon med SARS-CoV-2 viruset blant for eksempel yngre personer som antas å være smittedrivere, samt mot mer alvorlig forløp av covid-19 blant risikogrupperne på et tidligere tidspunkt enn det som er mulig ved tilbud om to doser med et kortere intervall.

Utvidet intervall til dose 2 vil kunne øke risikoen noe for gjennombruddsinfeksjoner, men risikoen for infeksjon etter første vaksinedose er lav, og symptomene er stort sett mildere og av kortere varighet enn blant uvaksinerte. Vaksinasjonskalenderen viser at de ulike prioriteringsgruppene i gjennomsnitt i praksis vil ende opp med intervaller på 7-9 uker. Videre vil forsinkelsen inntreffe under en periode på sommeren der den forventede risikoen for smitte antas å være lavere pga. naturlig sesongvariasjon for koronaviruset. Tilgangen til vaksine øker de neste månedene og mange flere personer vil pga. dette og et utvidet intervall få tilbud om en første vaksinedose raskere. Alle disse faktorene vil medvirke til å redusere sirkulasjonen av SARS-CoV-2 i samfunnet, og dermed minske risikoen for å bli smittet.

Ved en forlengelse av intervall vil det være viktig å minne befolkningen om at en først er fullvaksinert og har best beskyttelse etter to doser.

## Bakgrunn

FHI anbefalte i delleveranse til oppdrag 8 å forlenge intervallet mellom dose 1 og dose 2 til seks uker for mRNA-vaksinene i koronavaksinasjonsprogrammet, se notat fra 17.mars 2021 for detaljerte vurderinger (*Delleveranse oppdrag 8 – Vurderinger rundt forlenget intervall mellom dosene for mRNA-vaksinen fra BioNTech/Pfizer og Moderna*).

Siden november har landet gjennomgått en bølge av koronaepidemien med til dels høye innleggelsestall. Siden mars har trenden vært nedadgående, men situasjonen er fortsatt ustabil. Samtidig har det i utrulling av AstraZeneca-vaksinen blitt oppdaget sjeldne, men alvorlige bivirkninger i form av alvorlig blodpropp og lavt antall blodplater, som har medført at denne vaksinen per nå ikke benyttes i koronavaksinasjonsprogrammet. Liknende hendelser har vært rapportert etter bruk av vaksinen fra Janssen, og det er startet utredning for å vurdere om denne problemstillingen kan være knyttet til adenovirusvektor vaksiner generelt. Dersom de to virusvektor vaksiner skal tas ut av programmet eller benyttes i mindre grad, vil det være viktig å se på alternativer for å optimere bruk av de andre vaksinetypene.

I Storbritannia anbefalte vårt søsterinstitutt, Public Health England, tidlig å bruke et 12 ukers intervall mellom dosene for alle koronavaksinene for å maksimere bruken av vaksinene. Som underlag for denne anbefalingen ble generell kunnskap om vaksineimmunologi, modelleringsstudier og den rådende epidemiske situasjonen lagt til grunn [1]. Lignende resonnement førte til at Finland også gikk over til 12 ukers intervall for alle koronavaksiner. I tillegg har Canada nå iverksatt et 16 ukers intervall mellom dose 1 og dose 2, basert på egen modellering og en rekke nye publiserte modelleringsstudier [2].

Flere publiserte modelleringsstudier tyder på at forlenget intervall både vil redusere sykdomsbyrde, død og smittetnivå forårsaket av SARS-CoV-2. Flere av disse studiene indikerer at effekten av forlenget intervall vil være gunstig dersom effekten av redusert dose eller forlenget intervall er minst 50% sammenlignet med alternativet [3-6]. I enkelte studier har man lagt til flere variabler i tillegg til vaksineeffekt, inkludert vaksinasjonsrate, pre-eksisterende immunitet og doseintervall opp til 15 uker [7]. Argumentet for slike strategier er ikke nytt for SARS-CoV-2 og har tidligere blitt diskutert for bl.a. influensavaksinasjon og gulfebervaksinasjon [8, 9].

## Hensikten med utvidet intervall

Hensikten med å øke intervallet er å gi flere mennesker *god* vaksinebeskyttelse tidligere. Dette skjer imidlertid på bekostning av en del andre mennesker som får *full* vaksinebeskyttelse senere. Dvs. at mange mennesker beskyttes godt og tidlig framfor å beskytte færre mennesker mye og tidlig.

Endringen skal for det første bidra til å beskytte flere mennesker mot alvorlig sykdom og død. For det andre skal smittespredningen reduseres slik at økonomi og arbeidsplasser beskyttes, og gjenåpningen kan videreføres. Simuleringer av effekter på smittespredning og sykdom i Norge i våre infeksjonsmodeller hvor også forlenget intervall er inkludert vil komme som en del av vårt endelige svar på oppdrag 16.

## Oppfølgingsstudier om effekt av 1 dose

Storbritannia endret anbefaling om intervall mellom vaksinedosene for BioNTech/Pfizer-vaksinen fra 3 til 12 uker fra 30. desember 2020. I en pågående oppfølgingsstudie blant helsepersonell (SIREN study) er det vist en jevnt stigende grad av beskyttelse mot infeksjon etter første dose vaksine fra BioNTech/Pfizer, og uten tegn til redusert effekt fra 41 dager til 81 dager etter vaksinasjon. Tilsvarende

funn er observert for beskyttelse mot symptomatisk infeksjon blant personer over 70 år, der beskyttelsen ser ut til å stabilisere seg fra 3 uker etter første dose og frem til minst 7 uker etter vaksinasjon. Epidemiologiske data for graden av beskyttelse mot covid-19-relatert sykehusinnleggelse etter første dose blant risikogrupper (eldre og de med underliggende sykdommer) antyder at det ikke er tegn til redusert beskyttelse frem til minst 8 uker etter vaksinasjon [10].

### Immunrespons og varighet av beskyttelse

Etter en eksponering mot et antigen (i dette tilfellet S-proteinet produsert etter mRNA-vaksinasjon) vil de B-cellene som gjenkjenner antigenet videreutvikles til plasmaceller som produserer antistoffer som kan binde seg til antigenet. Underveis i immunresponsen dannes IgG-antistoffer med økende affinitet (bindingsstyrke) mot antigenet som gjør antistoffene mer effektive. Av plasmacellene som produseres etter første eksponering, vil de fleste ha kort levetid mens en mindre del vil ha lang levetid (måned eller år). Etter en viss tid, vanligvis innen 3-4 uker, oppnås en topp i antistoffnivå som deretter gradvis avtar. Ved bruk av booster, fås en høyere topp som vedvarer noe lengere, før antistoffene igjen synker med samme rate. For noen vaksintyper, bl.a. levende vaksiner, kan det imidlertid skje en langvarig produksjon av antistoff etter kun en primær dose. Det er foreløpig uklart hvordan antistoffresponsen for mRNA-vaksinene vil se ut over lengre tid. I tillegg vil det kunne dannes T-celler som bidrar til en god antistoffrespons og som senere vil kunne gjenkjenne virusinfiserte celler og drepe disse.

Selv om antistoffnivåene vil synke, finnes det immunologiske mekanismer som gjør at beskyttelsen vil vedvare en lengre tid. I tiden etter den første eksponeringen (priming) og før booster-dosen, gjennomgår de genererte antigen-spesifikke hukommelses B-cellene flere viktige prosesser, blant annet en affinitetsmodning der overflateimmunoglobulinene over tid får høyere affinitet, slik at de ved reeksponering aktiveres ved lavere nivåer av antigenet.

Det skjer altså en modning som vil resultere i en raskere og bedre immunrespons ved eventuell eksponering for viruset. Det er derfor sannsynlig at en dose er nok til å redusere sannsynligheten for infeksjon og dermed til en viss grad kunne forhindre sykdom eller i det minste gi et mildere sykdomsforløp. De kliniske studiene som lå til grunn for godkjenning av vaksinene fra BioNTech/Pfizer og Moderna viste at det bare var halvparten av de vaksinerte som fikk beskyttende antistoffer etter første dose, mens alle oppnådde slike antistoffer etter andre dose. En forlengelse av intervallet mellom dosene vil kunne innebære noe økt risiko for gjennombruddsinfeksjoner sammenliknet med et kortere intervall, noe som kan ha størst negativ effekt for de med underliggende risikotilstander.

### Beregninger av immunrespons ved økt intervall mellom dosene

Det er vist i vaksinstudiene at den andre dosen av mRNA-vaksinene gir en mer langvarig beskyttelse, høyere nivå av nøytraliserende antistoffer og en mer potent T-celle-respons. Samtidig indikerer oppfølgingsdata fra flere land at en relativt god grad av beskyttelse oppnås allerede etter første dose.

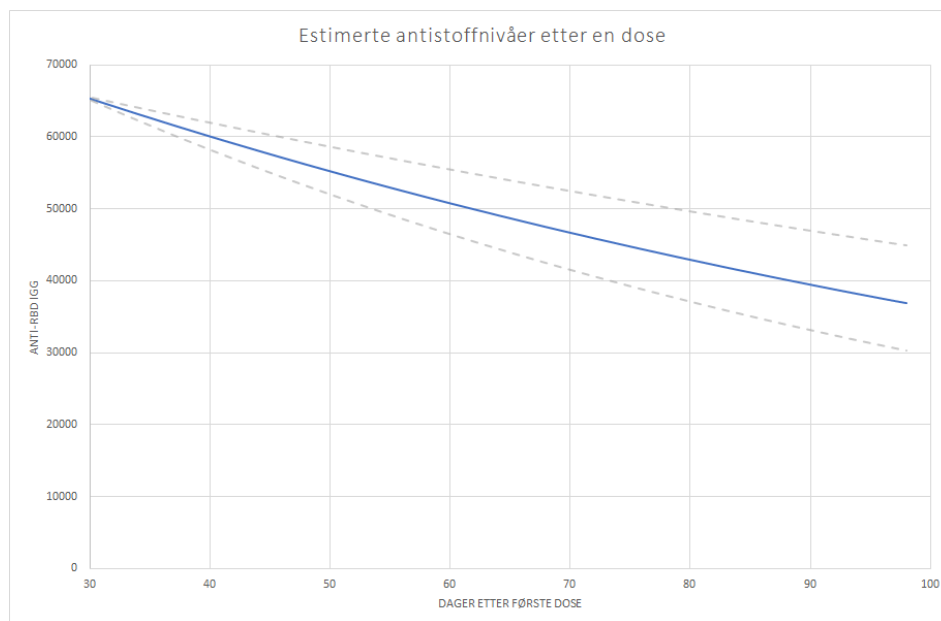
Et grunnleggende kriterium for vurdering av antatt beskyttelse basert på immunrespons anses å være korrelat til beskyttelse, det vil si et målbart nivå av for eksempel et antistoff som indikerer grad av beskyttelse. Det foreligger foreløpig ikke noe korrelat til beskyttelse for SARS-CoV-2. I en nylig publisert preprint fra bl.a. den anerkjente vaksineimmunologen Stanley Plotkin, vises en korrelasjon mellom bindende antistoff/nøytraliserende antistoff og vist vaksineeffekt fra de forskjellige fase III-studiene fra de 7 mest studerte vaksinen, deriblant mRNA-vaksinene fra Moderna og BioNTech/Pfizer. Det konkluderes at resultatene støtter bruk av antistoffnivåer etter vaksinasjon som korrelat til beskyttelse [11].

Usikkerhet knyttet til varighet av immunrespons og beskyttelse har vært en av bekymringene ved vurdering av forlenget intervall, da det tidligere var få data om effekt og immunrespons utover 6 uker etter første dose av mRNA-vaksine. Det foreligger nå imidlertid mer data om immunrespons fra vaksinene. Disse data kan i kombinasjon med data fra personer med gjennomgått Covid-19, brukes som underlag for en vurdering og modellering.

I den foreløpig største longitudinelle kohortstudien på varigheten av immunitet etter gjennomgått covid-19, fant man langvarig stabile nivåer av bindende antistoff med langsom degradering og halveringstider på 80-140 dager for de ulike typene antistoffene [12]. Lignende funn er nå også vist ved 6 måneders oppfølging av vaksinerte med Moderna-vaksinen, der man også fant tydelige forskjeller i både antistofftiter og halveringstid (80-170 dager) i ulike aldersgrupper, med høyere titer og betydelig langsommere reduksjon av antistoffnivåer for yngre aldersgrupper [13].

Det er også vist en korrelasjon mellom nivåer av bindende antistoff og grad av nøytralisasjon [12]. Det er sannsynlig at antistoffdannelsen og varigheten vil være annerledes etter én dose sammenlignet med to doser, og det er teoretisk mulig at nivåene vil falle raskere etter kun én dose. Samtidig ser data på langtidsoppfølging (>20 uker) på antistoffnivåer etter én dose av AstraZeneca-vaksinen ut til å følge samme langsomme rate for degradering og det finnes gode grunner, basert på bl.a. effektdata etter 6 uker, å anta at mRNA-vaksinene vil ha en lignende lang varighet av antistoffer [14].

Ved å bruke data fra bl.a. disse studiene, kan reduksjonen i antistofftiter over tid beregnes:



**Figur 1.** Estimerte antistoffnivåer etter én dose: Blå linje er estimert gjennomsnittlig degraderingsrate av antistoffer, grå stiplede linjer representerer 95% CI. Som grafen viser, er det sannsynlig at 70% av antistoffnivåene fra uke 6 fortsatt vil være til stede i uke 12. Eksempelet illustrerer registrerte antistoffnivåer (anti-RBD IgG) fra Moderna dag 29 og estimert halveringstid på 83 dager (95% CI 62-126 dager).

Yngre aldersgrupper har lavere risiko for alvorlig Covid-19 grunnet en bedre basal antiviral immunrespons, og i disse aldersgrupper ser man også en tydelig bedre vaksinerespons. Det er rimelig å anta at personer <65 år vil ha en klart bedre immunrespons enn det som er sett i den eldste befolkningen, i tråd med det som er vist ved tidligere vaksineresponser [15, 16].

Oppsummert indikerer tilgjengelig immunologiske data fra vaksinstudier og gjennomgått infeksjon, og generell kunnskap om vaksineimmunologi, at en noe redusert vaksineeffekt etter første dose

mRNA-vaksiner allikevel vil gi beskyttelse mot at viruset etablerer seg og forårsaker infeksjon (effekt mot smitte). Videre vil det delvis begrense virusreplikasjon (effekt på lavere virusnivå blant infiserte individer), og gi en raskere immunrespons ved infeksjonen (effekt på sykdom og sykdomsgrad). Kunnskap om kinetikk for antistoffnivå etter vaksinasjon og infeksjon indikerer at antistoffnivåene er stabile og nedbrytes langsomt.

### Forlenget intervall og virusvarianter

Et hovedargument mot forlenget intervall, har vært bekymring for seleksjon og spredning av nye eller etablerte virusvarianter med mulig partiell "immune escape". Det foreligger lignende teoretiske motargumenter for at et forlenget intervall i stedet vil bremse spredningen av virusvarianter gjennom å senke antall smittede total sett, og at det vil kunne ha en viss effekt mot utvikling og etablering av ulike varianter.

Størst bekymring har det vært for den brasilianske, og kanskje fremst den sørafrikanske varianten, der flere studier har vist en redusert nøytralisasjonsevne av sera fra vaksinerte. I en nylig preprint fra Israel fant man at gjennombruddsinfeksjoner hos vaksinerte opptil 14 dager etter dose 2 i større grad var forårsaket av den sørafrikanske varianten. Man studerte derimot ikke den absolutte forekomsten av gjennombruddsinfeksjoner, slik at det ikke var mulig å avgjøre i hvor stor grad vaksinen beskyttet mot den sørafrikanske (B.1.351) varianten, og det ble ikke sett noen forskjell i virusvarianttyper ved gjennombruddsinfeksjoner etter 14 dager [17]. Nylig kommuniserte Pfizer i en pressemelding at foreløpige analyser fra en pågående studie i Sør-Afrika indikerte en 100% vaksineeffekt, men dette er basert på et lavt antall registrerte infeksjoner blant et relativt lavt antall deltakere, og publiserte data foreligger ikke [18].

Fra oppfølgingsstudier etter bruk av mRNA-vaksinene i vaksinasjonsprogram foreligger det foreløpig svært lite data om beskyttelse mot ulike virusvarianter etter første vaksinedose. Storbritannia har en omfattende virusovervåking med sekvensering. Data fra virusovervåkingen presenteres jevnlig og til tross for at flere virusvarianter (bl.a. sørafrikanske og brasilianske) har etablert seg i Storbritannia, er fortsatt den såkalte britiske varianten, B.1.1.7, klart dominerende. Andelen B.1.351-positive prøver ser ikke ut til å ha økt spesielt de siste månedene på tross av 12 ukers intervall mellom vaksinedosene, og majoriteten av tilfellene til 31.03.2021 er fortsatt reiserelaterte [19].

Data fra Storbritannia tyder altså på at til tross for bruk av forlenget intervall på 12 uker og høy vaksinasjonsdekning med en dose, har den britiske varianten, B.1.1.7, fortsatt en klar seleksjonsfordel på befolkningsnivå sammenlignet med de andre variantene. Lignende konklusjon kan trekkes fra populasjonsdata i Israel, der man med høy vaksinasjonsdekning har redusert smittetallene markant, og der den klart dominerende varianten er B.1.1.7, til tross for at den sørafrikanske varianten også forekommer i Israel.

### Epidemiens utvikling

Epidemien har nå delt landets kommuner i tre deler:

- På det sentrale Østlandet har et tjuetalls kommuner (fra Halden opp til Oslo og nedre Romerike og ned igjen til Drammen) lenge hatt høyere insidens enn resten av landet og stått for om lag tre firedeler av landets tilfeller og sykdomsinnleggelser. Epidemien er på merkbart retur her, som følge av strenge kontaktreduserende tiltak, godt TISK-arbeid og vaksinasjon.
- Til enhver tid har et titalls kommuner rundt i landet et pågående utbrudd med noen titalls eller noen ganger hundretalls tilfeller. Akkurat nå gjelder det særlig Elverum, Skien, Kristiansand, Lindesnes, Stavanger, Bergen og Ålesund. Slike utbrudd bringes gjerne under kontroll i løpet av 4-6 uker.
- Det store flertallet av landets kommuner har ingen eller svært få tilfeller eller små utbrudd.

I de kommende ukene venter vi fortsatt nedgang på det sentrale Østlandet mens situasjonen ellers i landet vil fortsette som nå med stadige utbrudd her og der.

De viktigste faktorene som vil påvirke epidemien de neste månedene er:

- Tiltaksnivået. Dette gjelder særlig på Østlandet der det er omfattende tiltak som nå etter hvert vil bli fjernet.
- Vaksinasjonsprogrammet. Jo mer utbredt immuniteten er i befolkningen, jo lettere blir det å holde epidemien under kontroll. Data fra land med høy vaksinasjonsdekning har også vist at med høy vaksinasjonsdekning, selv med en dose som i Storbritannia, oppnås en kraftig reduksjon i smittetall. Data fra andre land med høyere vaksinasjonsdekning, indikerer også at storskalavaksinering, selv med en dose, vil kunne være et viktig verktøy for å drive ned smittespredningen i samfunnet.
- Etterlevelse av tiltakene. Vi forventer dårligere etterlevelse framover. Folk ønsker mer frihet til sosial omgang utover våren. Det er betydelig tiltakstrøtthet i befolkningen.
- Kapasitet for TISK. Det er avgjørende at kommunene klarer å opprettholde sin kapasitet for testing og smittesporing.
- Sirkulerende varianter av viruset. Nye mer smittsomme varianter eller nye varianter der effekt av vaksiner er redusert kan gjøre at vi får en økning i antall tilfeller igjen.
- Sesongeffekt. Data fra andre koronavirus har vist en tydelig sesongbundet effekt, som til en viss grad også er observert for SARS-CoV-2 [20, 21]. Erfaringer fra 2020 viste også at smittetallene var betydelig lavere på sommeren i 2020, også i land som hadde større epidemier i løpet av våren og i land der nedstenging ikke ble iverksatt. Tilsvarende ble det også i Norge observert lave smittetall under lange perioder under sommeren 2020.

Det finnes derfor flere grunner til å anta at smittetallet vil være mye lavere mot sommeren sammenliknet med dagens epidemiologiske situasjon.

### Konsekvenser for vaksinasjonstempo ved forlengelse av doseintervall

I figur 2 vises dagens scenario med 6 ukers intervall sammenliknet med ulike scenarier ved innføring av inntil 12 ukers intervall for de som får sin første dose fra uke 18. Anbefalingen vil ikke være retrospektiv, dvs. at personer som allerede har fått sin første dose, får sin andre dose etter 6 uker.

Gruppe	Scenario 1-N (nøktern) 6 uker doseintervall for alle målgrupper		Scenario 2 (nøktern) 12 uker doseintervall for 18–44 år		Scenario 3 (nøktern) 12 uker doseintervall for gitte målgrupper		Scenario 4 (nøktern) 12 uker doseintervall for aldersgruppene mellom 18–64 år	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
Sykehjemsbeboere	Uke 2	Uke 6	Uke 2	Uke 6	Uke 2	Uke 6	Uke 2	Uke 6
Helsepersonell	Uke 20	Uke 26	Uke 20	Uke 26	Uke 20	Uke 30	Uke 20	Uke 30
≥ 85 år	Uke 6	Uke 9	Uke 6	Uke 9	Uke 6	Uke 9	Uke 6	Uke 9
75-84 år	Uke 11	Uke 22	Uke 11	Uke 22	Uke 11	Uke 22	Uke 11	Uke 22
65-74 og 18-64 år med høy risiko	Uke 16	Uke 22	Uke 16	Uke 22	Uke 16	Uke 22	Uke 16	Uke 22
55-64 år med underliggende sykdommer	Uke 17	Uke 23	Uke 17	Uke 23	Uke 17	Uke 23	Uke 17	Uke 23
45-54 år med underliggende sykdommer	Uke 17	Uke 23	Uke 17	Uke 23	Uke 17	Uke 23	Uke 17	Uke 23
18-44 år med underliggende sykdommer	Uke 19	Uke 25	Uke 19	Uke 25	Uke 19	Uke 30	Uke 19	Uke 25
55-64 år	Uke 23	Uke 29	Uke 23	Uke 29	Uke 23	Uke 31	Uke 23	Uke 30
45-54 år	Uke 25	Uke 31	Uke 25	Uke 31	Uke 25	Uke 33	Uke 25	Uke 32
18-44 år	Uke 34	Uke 37	Uke 32	Uke 36	Uke 29	Uke 36	Uke 29	Uke 36

**Figur 2** Scenarier for vaksinasjon. Dagens scenario sammenliknet med ulike scenarier for innføring av inntil 12 ukers intervall for ulike prioriteringsgrupper.



Scenario 1 representerer dagens scenario med 6 ukers intervall. Scenario 2 representerer utvidet intervall til bare 18-44-åringer (gruppe 10). Scenario 3 representerer utvidet intervall for personer under 65 år *med* underliggende medisinske risikotilstander (gruppe 5-10). Scenario 4 representerer utvidet intervall for personer under 65 år *uten* underliggende medisinske risikotilstander (gruppe 8-10). Uketallene betyr den uken siste person i den aktuelle gruppen har blitt vaksinert. Grønne tall viser fremskynding, mens røde tall viser forsinkelser sammenliknet med scenario 1.

Scenario 3 vil ikke være fordelaktig for noen av gruppene sammenliknet med scenariene 2 og 4. Scenario 2 vil ikke medføre forsinkelse i vaksinasjonen av noen grupper, men kun gi en gevinst på to og en uke for henholdsvis dose 1 og 2 til 18-44-åringene. I scenario 4 vil 18-44-åringene få tilbud om dose 1 og 2 henholdsvis fem og en uke tidligere sammenliknet med dagens løsning (scenario 1). Scenario 4 vil også innebære en minimal forsinkelse av dose 2 for 45-64-åringer på en uke, og en forsinkelse på 4 uker i helsepersonellvaksineringsen

For å optimalisere bruken av vaksinedosene og redusere smittespredningen i tillegg til å minske risiko for alvorlig sykdom blant 45-64-åringer, anses derfor scenario 4 som mest gunstig.

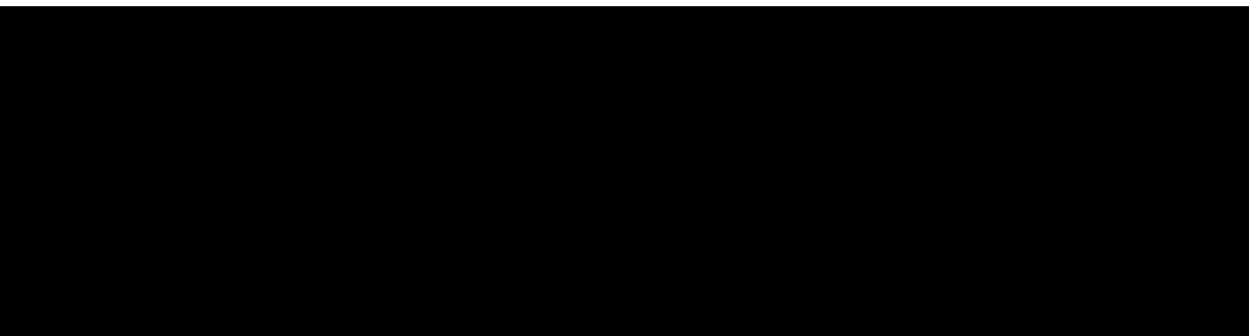
Tabellen over er basert på dagens vaksinefordelingsnøkkel og at dette tiltaket iverksettes fra uke 18. Dersom en ytterligere målrettet geografisk prioritering av vaksinedoser anbefales, eller utvidet intervall ikke kan iverksettes fra uke 18, vil effektene på programmet kunne se annerledes ut.

### Mulige ulemper av forlengelse av intervallet mellom dosene

Optimal beskyttelse etter vaksinasjon med mRNA-vaksine inntreer først 1-2 uker etter 2.dose. Det er viktig at vaksinerte opplyses om dette slik at de kan ta eventuelle forholdsregler inntil de har fått begge vaksinedosene.

Dersom fordeler i et koronasertifikat knyttes til status som fullvaksinert, vil mange mennesker kunne oppnå disse fordelene mange uker senere

I de kliniske studiene forut for godkjenning, var det kun halvparten av de vaksinerte som fikk nøytraliserende antistoffer etter første dose. En forlengelse av intervallet mellom dosene vil kunne innebære noe økt risiko for gjennombruddsinfeksjoner sammenliknet med et kortere intervall.



### Tidspunkt for ikrafttredelse

Som det fremgår av scenariene over er det en best balanse mellom fordeler og ulemper når utvidelsen av intervall skjer fra og med prioriteringsgruppe 8. Forlenget intervall kan også ha mest negative effekter hvis innføres i prioriteringsgruppene over dette siden disse inneholder personer med høyere risiko for alvorlig forløp.

Etter vår anbefaling må tiltaket innføres når vi har kommet til vaksinerings av prioriteringsgruppe 8. Dette for å logistisk klare å sende ut doser til kommunene til dose 2 på en gjennomførbar måte. Den

geografiske prioriteringen siden medio mars medfører at det vil være forskjeller i en del kommuner på hvor man er i programmet når denne forlengelsen av intervall innføres. Effekten av dette tiltaket vil derfor ikke nødvendigvis bli helt slik som fremstilt i figur 2.

Det er nå rundt 900 000 mennesker som venter på sin andre dose, og som forventer å få den i ukene 18–23. For ukene 18-21 vil slike andredoser utgjøre nesten alle dosene som kommer til landet. De fleste av disse personene har allerede fått timeavtale ettersom mange kommuner gir slik avtale ved vaksinerings med første dose. Det vil være en betydelig administrativ oppgave for kommunene å booke om disse avtalene. Noe kan trolig gjøres gjennom IT-systemene. Det vil også være en krevende oppgave for vaksinasjonsprogrammet å endre den kompliserte logistikken som blant annet sikrer at kommunene får tilsendt nok “andredoser” til rett tid.

FHIs samlede vurdering og anbefaling er at utvidelse av intervallet mellom dosene ikke får tilbakevirkende kraft. Tiltaket iverksettes når man er ferdig med vaksinerings av første dose til gruppe 7.

Om beregningene av antistoffdegradering:

For beregning av antistoffnivåer er det brukt eksponential degraderingsfunksjon, med formelen:  $Q(t)=Q_0e^{kt}$ , der  $Q_0$  er kvantitet ved tiden 0, og  $k$  er degraderingsraten som fås fra oppgitt halveringstid med formelen  $k=-\ln(2)/t^{1/2}$ . Eksponentiell degradering er tidligere vist å overensstemme med antistoffkinetikk ved bl.a. pertussis [22]. Slik degradering er også vist å være godt korrelert for bindende IgG antistoff mot RBD og Spike i longitudinelle studier fra personer med gjennomgått Covid-19, og nylig fra 6 måneders oppfølging fra vaksinerte med mRNA-vaksine [12, 22].

## Referanser:

1. JCVI, *Comparison between 1 and 2 dose prioritisation for a fixed number of doses*. 2021.
2. Nam, A., et al., *Modelling the impact of extending dose intervals for COVID-19 vaccines in Canada*. 2021: p. 2021.04.07.21255094.
3. A. David Paltiel, A.Z., and Jason L. Schwartz, *Speed Versus Efficacy: Quantifying Potential Tradeoffs in COVID-19 Vaccine Deployment*. 2021. **174**(4): p. 568-570.
4. Barnabas RV, W.A., *A Public Health COVID-19 Vaccination Strategy to Maximize the Health Gains for Every Single Vaccine Dose*. 2021. **174**(4): p. 552-553.
5. Tuite, A.R., Fisman, D. N., Zhu, L., & Salomon, J. A, *Alternative Dose Allocation Strategies to Increase Benefits From Constrained COVID-19 Vaccine Supply*. 2021. **174**(4): p. 570-572.
6. Saad-Roy, C.M., et al., *Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimens*. 2021: p. eabg8663.
7. Moghadas, S.M., et al., *Evaluation of COVID-19 vaccination strategies with a delayed second dose*. 2021: p. 2021.01.27.21250619.
8. Riley, S., J.T. Wu, and G.M. Leung, *Optimizing the Dose of Pre-Pandemic Influenza Vaccines to Reduce the Infection Attack Rate*. PLOS Medicine, 2007. **4**(6): p. e218.
9. Wu, J.T., et al., *Fractional dosing of yellow fever vaccine to extend supply: a modelling study*. The Lancet, 2016. **388**(10062): p. 2904-2911.
10. England, P.H., *Public Health England vaccine effectiveness report March 2021*. 2021.
11. Earle, K.A., et al., *Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines*. 2021: p. 2021.03.17.20200246.
12. Dan, J.M., et al., *Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection*. 2021. **371**(6529): p. eabf4063.
13. Doria-Rose, N., et al., *Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19*. 2021.
14. Voysey, M.a.C.C., Sue Ann and Madhi, Shabir A. and Weckx, Lily Yin and Folegatti, Pedro M. and Aley, Parvinder K. and Angus, Brian John and Baillie, Vicky and Barnabas, Shaun L. and



- Bhorat, Qasim E. and Bibi, Sagida and Briner, Carmen and Cicconi, Paola and Clutterbuck, Elizabeth and Collins, Andrea M. and Cutland, Clare and Darton, Thomas and Dheda, Keertan and Douglas, Alexander D. and Duncan, Christopher J. A. and Emary, Katherine R. W. and Ewer, Katie and Flaxman, Amy and Fairlie, Lee and Faust, Saul N. and Feng, Shuo and Ferreira, Daniela M. and Finn, Adam and Galiza, Eva and Goodman, Anna L. and Green, Catherine M. and Green, Christopher A. and Greenland, Melanie and Hill, Catherine and Hill, Helen C. and Hirsch, Ian and Izu, Alane and Jenkin, Daniel and Kerridge, Simon and Koen, Anthonet and Kwatra, Gaurav and Lazarus, Rajeka and Libri, Vincenzo and Lillie, Patrick J. and Marchevsky, Natalie G. and Marshall, Richard P. and Mendes, Ana Verena Almeida and Milan, Eveline P. and Minassian, Angela M. and McGregor, Alastair C. and Farooq Mujadidi, Yama and Nana, Anusha and Payadachee, Sherman D. and Phillips, Daniel J. and Pittella, Ana and Plested, Emma and Pollock, Katrina M. and Ramasamy, Maheshi N. and Robinson, Hannah and Schwarzbald, Alexandre V. and Smith, Andrew and Song, Rinn and Snape, Matthew D. and Sprinz, Eduardo and Sutherland, Rebecca K. and Thomson, Emma C. and Torok, Mili and Toshner, Mark and Turner, David P. J. and Vekemans, Johan and Villafana, Tonya L. and White, Thomas and Williams, Christopher J. and Hill, Adrian V. S. and Lambe, Teresa and Gilbert, Sarah C. and Pollard, Andrew and Group, Oxford COVID Vaccine Trial, *Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine*. Preprints with The Lancet, 2021.
15. Trzewikoski de Lima, G. and E. De Gaspari, *Study of the Immune Response in the Elderly: Is It Necessary to Develop a Vaccine against *Neisseria meningitidis* for the Aged?* Journal of Aging Research, 2019. **2019**: p. 9287121.
  16. Harper, S.A., et al., *Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports, 2005. **54**(8): p. 1-41.
  17. Kustin, T., et al., *Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals*. 2021: p. 2021.04.06.21254882.
  18. ; Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>.
  19. England, P.H., *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England - Technical Briefing 8*. 2021.
  20. Neher, R.A., et al., *Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic*. Swiss Med Wkly, 2020. **150**: p. w20224.
  21. Park, S., et al., *Global Seasonality of Human Coronaviruses: A Systematic Review*. Open Forum Infectious Diseases, 2020. **7**(11).
  22. de Graaf, W.F., et al., *A two-phase within-host model for immune response and its application to serological profiles of pertussis*. Epidemics, 2014. **9**: p. 1-7.