

rapport

COVID-19-EPIDEMIEN:

Risiko ved variant B.1.617.2

Folkehelseinstituttet, 28. mai 2021

Rapport

Risiko ved variant B.1.617.2

Folkehelseinstituttet 28. mai 2021

Innhold

Innhold	2
Om denne rapporten	3
Hovedpunkter	4
1. Bakgrunn	5
1.1 Generelt om varianter	5
1.2 Om variant B.1.617.2	6
1.3 Overvåking av virusvarianter i Norge	8
1.4 Funn av variant B.1.617.2 i Norge	8
2. Generelt om endringer i viruset	10
2.1 Endringer i virulens (sykdomsalvorlighet)	10
2.2 Endringer i spredningsevnen	10
2.3 Endringer i immunitet etter infeksjon	12
2.4 Endringer i immunitet etter vaksinasjon	13
3. Risikovurdering	14
3.1 Oppsummering	14
3.2 Risikospørsmål 1: Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 vil fortsette å spre seg <i>til</i> Norge?	15
3.3 Risikospørsmål 2: Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 gir mer alvorlig sykdom enn B.1.1.7?	15
3.4 Risikospørsmål 3: Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 er mer smittsom enn B.1.1.7?	16
3.5 Risikospørsmål 4: Hva er risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7?	17
3.6 Risikospørsmål 5: Hva er risikoen for at vaksinasjon (med mRNA-vaksiner) gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7?	18
3.7 Risikospørsmål 6: Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 skal spre seg <i>i</i> Norge?	21
4. Innspill til strategi	23
4.1 Utfordringen	23
4.2 Strategisk mål og tiltak	23

Om denne rapporten

Denne rapporten inneholder Folkehelseinstituttets vurdering av risiko ved covid-19-epidemien i Norge i lys av mulig framvekst av SARS-CoV-2-varianten B.1.617.2 («den indiske varianten»).

Formålet er å støtte Helse- og omsorgsdepartementet i dets strategiske valg i bekjempelsen av epidemien og kommunene i håndtering av epidemien.

Rapporten følger mandatet FHI er tillagt i Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer og i smittevernloven.

Vurderingen bygger på instituttets overvåking av epidemien og viruset, kunnskap om viruset og sykdommen og smittevernfaglig og virologisk kunnskap og erfaring, muntlig kommunikasjon med britiske og nordiske kolleger samt på risikovurderinger fra WHO, ECDC og Public Health England.

Vi har tidligere levert følgende rapporter og notater av liknende tema:

19. desember	Foreløpig vurdering av nylig påvist SARS-CoV-2-variant
21. desember	Covid-19-epidemien: kunnskap, situasjon, prognose, risiko og respons i Norge etter uke 51
22. desember	Svar på forespørsel fra HOD om informasjon om varianter av SARS-CoV-2 viruset
27. desember	Nye varianter av SARS-CoV-2: kunnskap, risiko og respons. (Første utgave av denne rapporten.)
13. januar	Nye varianter av SARS-CoV-2: kunnskap, risiko og respons. Første oppdatering.
27. januar	Nye varianter av SARS-CoV-2: kunnskap, risiko og respons. Andre oppdatering.
7. februar	Situasjonen med nye virusvarianter basert på flere sekvenseringsresultater
27. februar	Varsel og rask vurdering av situasjonen med nye virusvarianter i Oslo og Viken
12. mai	Oppdrag fra HOD nr. 441C om den indiske virusvarianten

Situasjonen kan endres raskt, og det kommer stadig ny kunnskap fra andre land, særlig England. Vi vil derfor om kort tid oppdatere denne risikovurderingen.

Hovedpunkter

- En ny SARS-CoV-2-variant med betegnelsen B.1.617.2 (eller «indisk variant») ble første gang påvist i India i desember, er nå i ferd med å bli dominerende variant i England og vekker bekymring i Norge, der mer enn 40 tilfeller er påvist.
- Folkehelseinstituttet har vurdert seks risikospørsmål om denne varianten. Risikoen er sannsynligheten for at en hendelse (av et vurdert omfang) inntreffer ganget med størrelsen på konsekvensene. Se tabell.
- Det er fortsatt begrenset kunnskap om denne varianten så vi har bare middels tiltro til vurderingene.

Risikospørsmål om variant B.1.617.2	Sannsynlighet	Omfang eller størrelse	Konsekvens	Risiko	Tiltro til vurderingen
1. Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 vil fortsette å spre seg <i>til Norge</i> ?	Høy	Liten til middels	Liten til middels	Middels	Middels
2. Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 gir mer alvorlig sykdom enn B.1.1.7?	Lav	Liten	Liten	Kan ikke vurderes ennå	Lav
3. Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 er mer smittsom enn B.1.1.7?	Høy	Middels	Middels	Middels	Middels
4. Hva er risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7?	Middels	Liten	Liten	Liten	Middels
5. Hva er risikoen for at vaksinasjon (med mRNA-vaksiner) gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7?	Middels	Liten til middels	Liten til middels	Middels	Middels
6. Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 skal spre seg <i>i Norge</i> ?	Høy	Stor	Middels	Middels til høy	Middels

- Sammenliknet med dagens dominerende variant B.1.1.7 (den «engelske») er B.1.617.2 sannsynligvis noe mer smittsom, men det er ikke holdepunkter for at den gir mer alvorlig sykdom.
- Vaksinasjon beskytter kanskje litt mindre mot vanlig sykdom forårsaket av B.1.617.2, men neppe mindre mot alvorlig sykdom.
- B.1.617.2 vil sannsynligvis spre seg videre i Norge og etter hvert bli dominerende. Vi regner med at epidemien likevel kan holdes under kontroll med effektiv gjennomføring av dagens tiltak og fortsatt rask vaksinasjon av flest mulig.
- Kunnskapen om og framveksten i Norge av B.1.617.2 må følges nøye. Risikovurderingen vil bli oppdatert.

1. Bakgrunn

I desember 2020 varslet myndighetene i UK og Sør-Afrika om varianter av SARS-CoV-2 som spredte seg lettere og som forårsaket oppblussing av epidemien. I løpet av vinteren ble varianten B.1.1.7 («den engelske») dominerende i Norge. Den var noe mer smittsom og ga noe høyere risiko for alvorlig forløp enn villtypen (Wuhan-varianten) av viruset. Det har også vært påvist utbrudd med varianten B.1.351 («den sør-afrikanske») og tilfeller av P1/B.1.1.28 («den brasilianske») i Norge.

I desember 2020 oppdaget man i India smittespredning med tre virusvarianter tilhørende B.1.617-linjen av SARS-CoV-2. Etter hvert ble det klart at undergruppa B.1.617.2 («den indiske») var av størst interesse, og denne varianten er av WHO, ECDC, Public Health England og Folkehelseinstituttet klassifisert som en bekymringsvariant (*variant of concern* eller «VOC»). Selv om WHO vurderer alle de tre undergruppene av virus i B.1.617-linjen til å være bekymringsvarianter, så er det B.1.617.2 som er den mest relevante varianten for mulig smittespredning i Europa og Norge nå.

Varige endringer i virusets arvestoff, RNA, eller i viktige proteiner (som følge av RNA-endringene) kan ha en rekke konsekvenser for epidemien og smittevernet. I dette dokumentet drøfter vi de mulige konsekvensene og vurderer risikoen knyttet til disse for variant B.1.617.2.

1.1 Generelt om varianter

Det første utbruddet av covid-19 ble oppdaget i Wuhan i Kina i desember 2019. Spranget fra dyr til mennesker skjedde trolig bare få uker eller måneder før dette. SARS-CoV-2 har dermed sannsynligvis sirkulert blant mennesker i bare litt over halvannet år. Det betyr at viruset fortsatt ikke er best mulig tilpasset mennesker.

Koronavirusets arvestoff er RNA. Dette er en genetisk kode skrevet med fire «bokstaver». Den er oppskriften for aminosyrer som er byggesteinene i virusets proteiner. Ved infeksjon kopieres koden over i mange nye virus. Da kan det skje feil – mutasjoner – ved at enkeltbokstaver byttes ut (punktmutasjon), faller bort (delesjon) eller settes inn (insersjoner). Noen av disse endringene er «stille» ved at de ikke fører til aminosyreendringer. Andre kan gi endringer i aminosyrene og dermed i proteinene. Dette kan endre virusets egenskaper. Proteiner som immunsystemet reagerer på, kalles gjerne antigener.

De fleste endringer i virusets RNA fører til endringer som gjør viruset mindre tilpasningsdyktig. Slike virus dør ut. Noen endringer har ingen virkning på tilpasningsdyktigheten (*fitness*) eller forbedrer den. Slike varianter vil kunne vinne kampen om overlevelsen og etter hvert ta over.

Etter hvert som mange mennesker blir immune mot et virus etter gjennomgått infeksjon eller vaksinasjon, vil virusvarianter som omgår denne immuniteten, ha en fordel. Det oppstår altså et seleksjonspress. Så langt har bare en liten del av befolkningen gjennomgått en SARS-CoV-2-infeksjon (iallfall i Norge). Nærmere 40 % av de voksne er vaksinert, og andelen vil øke raskt nå som vaksinasjonsprogrammet rulles ut for alvor. Dermed øker sannsynligheten for at varianter som i mindre grad påvirkes av etablert immunitet får bedre spillerom og får dominere. Dette kalles antigendrifting¹ og er et velkjent

¹ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.17.423313v1?s=09>

fenomen for eksempel for influensavirus. En slik genetisk endring etter vaksinasjon i befolkningen kalles gjerne *antigenic escape*.

Siden epidemiens start har det oppstått flere varianter av viruset. Noen av variantene har spredt seg mer eller mindre på grunn av tilfeldigheter (*founder effect*), mens andre varianter antas ha en evolusjonær fordel og derfor spres lettere. Varianter som har endringer i det reseptorbindende domenet (RBD) i S-proteinet² eller som har andre vesentlige endringer i virusets arvemasse er av særlig interesse. (Det reseptorbindende domenet er den delen av S-proteinet som binder seg til ACE2-reseptorene på menneskecellene og dermed gir viruset mulighet til å trenge inn i cellen. Vi kan si at det reseptorbindende domenet er nøkkelen og ACE-reseptoren er nøkkelhullet i døra som gir adgang til cellenes indre.) Har et virus bare få endringer, vil det sannsynligvis ikke ha stor betydning for immunitet etter infeksjon eller vaksine med et tidligere virusantigen. Mange samtidige endringer, derimot, og spesielt endringer i RBD i S-proteinet, kan ha betydning.

Virus endrer seg etter seleksjonspress, og vi kjenner til endringer i virus som tidligere har gitt opphav til global spredning. Våren 2020 ble mutasjonen D614G i posisjon 614 oppdaget i forskjellige genetiske undergrupper. Selv om denne posisjonen ikke er lokalisert i RBD i S-proteinet, ble virus med denne mutasjonen raskt dominerende og ga en ny linje B.* i klassifiseringssystemet kalt pangolin-nomenklatur. Så godt som alle virus som sirkulerer i dag, har D614G-mutasjonen. Den er vist å gi økt binding til humane vertsceller.

1.2 Om variant B.1.617.2

Denne varianten ble oppdaget i India i desember 2020. Først i mars-april 2021 økte dens andel av de påviste virusene i India, og ut ifra tilgjengelige data ser den nå ut til å være dominerende i flere delstater der. Den er også påvist i UK, USA, Singapore og mange europeiske land. I UK har antallet påvisninger og andelen blant alle varianter økt raskt (se kapittel 3.7), trolig som følge av stor grad av import med reisende fra India over kort tid med videre smittespredning fra disse.

Variant B.1.617.2 har en rekke mutasjoner og delesjoner (Δ) i S-proteinet: T19R, (G142D), Δ 156, Δ 157, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R og D950N.

Alle virus som vi i dag definerer som bekymringsvarianter, har endringer i RBD i S-proteinet i tillegg. Flere endringer i RBD i ett og samme virus, gjerne sammen med endringer i antigenene seter, antas å ha større effekt på virusets egenskaper enn et fåtall endringer.

Posisjon E484 er en posisjon som er endret i mange SARS-CoV-2-virusgrupper, og vi finner mutasjon E484K i B.1.351 og P.1 bekymringsvariantene. Denne mutasjonen har alene vist seg å kunne redusere effekt av vaksine noe. En endring fra glutaminsyre (E) til glutamin (Q, altså E484Q) i denne posisjonen, som variantene B.1.617.1 og B.1.617.3 besitter, er ikke undersøkt i like stor grad, men endringen vurderes til å ha noe mindre effekt enn til lysin (K). Likevel kan en aminosyreendring få en forsterket effekt på bakgrunn av andre endringer i S-proteinet eller andre steder i genomet. B.1.617-variantene har ikke 501Y-mutasjonen som ellers er til stede i de tre andre bekymringsvariantene.

I tillegg til å ha en delesjon av aminosyre 156&157 og L452R har B.1.617.2 også en annen mutasjonsendring som vi kjenner mindre til; T478K. Denne mutasjonen i B.1.617.2 er som

² S-proteinet eller *spike protein* eller piggproteinet.

L452R og E484Q lokalisert i S-proteinets RBD og interagerer med den humane ACE-2 reseptoren. Mutasjonen er funnet i over 11 000 helgenomsekvenserte virus globalt. Mutasjonen har økt i frekvens siden januar 2021 (en dobling siden desember 2020) hovedsakelig i Mexico (over 50% av alle sekvenserte prøver) og USA. Den er tidligere funnet i flere europeiske land³. Mutasjonen er tidligere hovedsakelig sett i de genetiske undergruppene B.1.1.519 og B.1.214.3 foruten i B.1.617.2. T478K er ikke tidligere observert i virus som har forekommet i Norge.

Grunnen til at man vektlegger T478K-mutasjonen noe høyere enn enkelte andre S-mutasjoner, er den hurtige økningen i forekomst på relativt kort tid, også før man så økning i India med virusvariant som har denne mutasjonen. Den utgjorde allerede 2% av alle publiserte sekvenser globalt (12. mai).

Et annet interessant trekk ved denne mutasjonen er at den ofte forekommer sammen med P681-mutasjonen (93,8% av virus med T478K) slik den også gjør i den indiske virusvarianten. Selv om det ikke foreligger kliniske studier med mutasjonen ennå, så kan det faktum at mutasjonen nå har økt mye i forekomst over kort tid uavhengig av de indiske tilfellene tyde på at denne mutasjonen gjør viruset bedre tilpasset mennesket som vert. At den i tillegg forekommer med samme co-mutasjoner i flere genetiske undergrupper, tyder også på at viruset har en evolusjonær fordel av å bære denne kombinasjonen. Denne mutasjonen ligger utenfor RBD og i det såkalte furin-kløvningsstedet i S1-S2 og antas å kunne øke membranfusjon.

Det er som nevnt tre undergrupper av den indiske varianten, men også innenfor disse undergruppene er det overraskende mye variasjon i S-protein-mutasjoner. Spesielt ser variasjonen ut til å være stor for B.1.617.2-undergruppen, og det er nok forenlig med at denne nå er økende og svært utbredt i India og dessuten har spredt seg til en rekke andre land. Da blir variasjonen innenfor undergruppen større.

Flere av virusene i B.1.617.2 kommer også med G142D-mutasjon som er i N-terminalt domene (NTD). Dette kan være en *escape*-mutasjon overfor noen typer av antistoffer⁴. Mutasjonen er til stede også i de B.1.617.2-virus gir smitte på Østlandet nå i mai, men ikke i virusene som ga smitte i Vestland i april/mai. Det er også virus med denne mutasjonen som nå gir den store smittespredningen i England.

G142D forekommer også hos B.1.617.1. NTD hos B.1.617.2 har i tillegg en delesjon som fjerner to aminosyrer i posisjon 156 og 157 og endrer den påfølgende aminosyren, R158G. I proteinstrukturen ligger delesjonen like inntil mutasjonen T19R (som påvirker glykosylering av S-proteinet), og sammen med denne kan den bidra ytterligere til svekket binding av antistoffer rettet mot denne delen av S-proteinet.

Det virker derfor som om den virusvarianten som nå spres mest ut fra India har endringer av betydning både i N-terminalt domene, reseptorbindende domene (RBD) og i furin-kløvningsstedet i S-proteinet og i antigene sites. Det indikerer at viruset har noen endrede biologiske egenskaper, men vi mangler dokumentasjon på hva disse endrede egenskapene består i.

³ Giacomo, et al.2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.27062>

⁴ McCullum et al., bioRxiv.

1.3 Overvåking av virusvarianter i Norge

Det nasjonale referanselaboratoriet ved Folkehelseinstituttet overvåker koronavirus i Norge og gjør helgenomanalyser. Resultatene publiseres i den ukentlige situasjonsrapporten fra instituttet. Så langt er over sytten tusen prøver analysert, dette utgjør rundt 15 % av alle påvisningene i Norge gjennom pandemien. De seneste komplette uker er over 30% av alle smittetilfellene i Norge helgenomsekvensert. Laboratoriene sender inn et utvalg av positive prøver for overvåking, uavhengig av lokal screening for varianter eller sekvensering.

Over 70 % av alle smittetilfeller i Norge screenes nå for forekomst av de gamle bekymringsvariantene («engelsk, sørafrikansk og brasiliansk») lokalt ved laboratoriene. De noe enklere og raskere screeningmetodene vil ikke påvise B.1.617, så inn til nye spesifikke screeningmetoder for denne varianter er aktuelle, så vil en nedgang i forekomst av den dominerende B.1.1.7 virusvarianten være mulig tegn på økende dominans av B.1.617.2.

Metoder for påvisning av virus (både ved PCR og antigen-hurtigttester) vil i like stor grad påvise B.1.617.2-varianten som andre varianter i omløp. Siden også en meget stor andel av smittetilfellene i Norge helgenomsekvenseres, vil også en økning i forekomst plukkes opp gjennom den generelle overvåkingen, slik det er vist nå med de første påviste tilfellene i Norge.

Folkehelseinstituttet sekvenserer en del av overvåkingsprøvene via Norwegian Sequencing Centre (NSC). I tillegg rapporterer Oslo universitetssykehus, St. Olavs hospital, Stavanger universitetssykehus, og Haukeland universitetssykehus helgenomsekvenser fra egne sekvenseringer til FHI. Akershus universitetssykehus publiserer sine helgenomsekvenseringer til GISAID databasen, og gir FHI nødvendige metadata for at de publiserte sekvensene kan inngå i den nasjonale overvåkingen.

Helgenomsekvensering en tidkrevende prosess slik at data for de siste par ukene vil være ufullstendige, og i tillegg faller en del positive prøver fra fordi de ikke er egnet til helgenomsekvensering. Konsensussekvenser fra FHI av god kvalitet publiseres i den internasjonale sekvensdatabasen GISAID. Analyse av norske publiserte helgenomsekvenser kan gjøres i analyseverktøyet NextStrain hvor helgenomsekvenser generert gjennom den nasjonale overvåkingen av SARS-CoV-2 virus er samlet av FHI i en egen tilgang som oppdateres hver onsdag⁵.

1.4 Funn av variant B.1.617.2 i Norge

Variant B.1.617.2 forekommer nå i Norge. Vi kjenner til noen reiserelaterte enkelttilfeller samt tre utbrudd:

- I slutten av april og tidlig mai var det et begrenset utbrudd i Vestland fylke. Viruset var importert fra India med reisende derfra. Dette førte videre til et begrenset utbrudd med smitte på en arbeidsplass. Utbruddet ser nå ut til å være avsluttet.
- Varianten ble påvist under et utbrudd blant ansatte på et karantenehotell i Viken i april/mai. Smitte ble ikke påvist blant reisende, og utbruddet er håndtert av kommunen. Viruset har imidlertid spredd seg til andre steder i Oslo og Viken. Så langt er 18 virus fra denne klyngen helgenomsekvensert, og nesten identisk virus er påvist. Det er flere kjente tilfeller i klyngen, så det reelle antallet tilfeller er

⁵ Se <https://nextstrain.org/groups/niph>

sannsynligvis over femti. Siden det har skjedd smitte på arbeidsplasser og skoler, kan det dukke opp flere tilfeller.

- Varianten er nylig påvist hos bussreisende fra Sverige til Norge. Smittesporing pågår nå, så omfanget er ikke kjent.

I Norge har vi per 27. mai analysert 40 tilfeller som tilhører B.1.617.2, og åtte tilfeller med B.1.617.1. Det er påvist importtilfeller av B.1.617.2 fra India, Spania, Skottland, Sverige og et mulig tilfelle fra Pakistan. Så langt kjenner vi til minst ti kjente importhendelser av B.1.617.2, de fleste fra start mai.

Den indiske virusvarianten B.1.617.2 er nå den virusvarianten som det er påvist flest tilfeller av foruten den dominerende engelske virusvarianten de siste fire ukene. Totalt antall er likevel svært lavt.

Vi kjenner vaksinestatus på 30 av personene som har fått påvist B.1.617.2 i Norge. Tre har vært vaksinert med én dose (to av disse er smittet mer enn tre uker etter første dose) mens to ble syke få dager etter andre dose.

2. Generelt om endringer i viruset

Ved nye varianter er vi særlig interessert i å vite de to egenskapene som bestemmer sykdomsbyrden, nemlig følgende:

- **Virulens**, altså evnen til å forårsake alvorlig sykdom, målt ved for eksempel infeksjonsletalitet
- **Spredningsevne**, altså evnen til å forårsake en epidemi, mål ved reproduksjonstallet. Virusegenskaper som påvirker spredningsevnen, er smittsomhet, generasjonstid og immunitetsforhold, herunder immunevasjon.

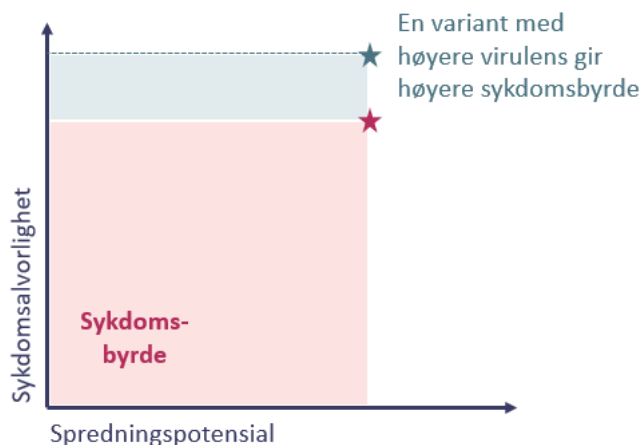
Eventuelle endringer i disse egenskapene ved nye varianter vil sannsynligvis skje som gradvise endringer.

2.1 Endringer i virulens (sykdomsalvorlighet)

Endringer i virus kan gi dem mer, mindre eller lik sykdomsalvorlighet.

For et tiår siden, trodde man at det var en nærmest direkte sammenheng mellom virusets virulens og smittsomhet. Man så for seg at et virus som ga et mer alvorlig sykdomsbilde, ikke kunne være særlig smittomt ettersom viruset ikke rakk å smitte så mange før verten ble sengeliggende. Tilsvarende tenkte man at et virus som ga lite alvorlig sykdom, tillot verten å være oppegående og treffe mange som kunne smittes.

Nå er det klarere at denne sammenhengen ikke er lovmessig. Man kan tenke seg at et høyvirulent virus fører til store virusmengder tidlig slik at pasienten er svært smittsom i startfasen av sykdommen. Den framtidige evolusjonen av viruset kan altså føre til at



viruset blir mer virulent (utnytter den smittede og smitter raskt) eller mindre virulent (langvarig infeksjon som tillater den smittede å møte mange andre mennesker)^{6, 7}, men på dette stadiet vet vi ikke om dette vil skje.

Figur 1. En variant med høyere virulens (sykdomsalvorlighet) gir større sykdomsbyrde.

2.2 Endringer i spredningsevnen

⁶ [https://www.cell.com/trends/ecology-evolution/fulltext/S0169-5347\(15\)00049-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS016953471500049X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/ecology-evolution/fulltext/S0169-5347(15)00049-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS016953471500049X%3Fshowall%3Dtrue)

⁷ <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0055-5>

Virus kan gjennom ulike mekanismer få større spredningsevne, som kan måles med reproduksjonstallet R , og med generasjonstida⁸ g . Reproduksjonstallet forteller hvor stor epidemien blir, og generasjonstida forteller hvor fort epidemien sprer seg.

Reproduksjonstallet R er produktet av smittsomhet β , kontakthypighet c , varighet av smittsom periode D og andel mottakelige i befolkningen x .

$$R = \beta c D x$$

Vi ser at biologiske forhold ved viruset og virusets interaksjon med immunforsvaret kan påvirke tre av faktorene:

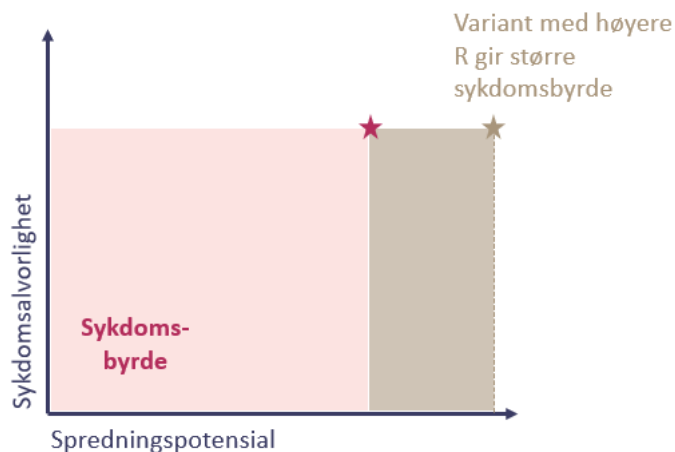
- Smittsomheten β kan øke ved for eksempel at virusets overflate endres slik at det binder seg mer effektivt til celler hos mottakeren og dermed lettere kommer inn i cellene, og det kan skje ved at viruset når det først er kommet inn, formerer seg raskere og gir høyere virusmengde hos verten slik at det lettere smitter videre til andre mennesker. Videre kan generasjonstida bli kortere. Man kan også se for seg at en lengre presymptomatisk smittsom periode øker smittsomheten.
- Varigheten av smittsom periode D kan øke ved for eksempel større virusmengde over tid.
- Andelen mottakelige x kan øke ved at viruset er så forandret at tidligere immunitet (fra sykdom eller vaksinasjon) blir mindre virksam, såkalt immunevasjon eller *immune escape*.

Varianter med større spredningsevne vil etter hvert dominere epidemien som følge av naturlig utvalg. Større spredningsevne skyldes oftest bedre smittsomhet, immunevasjon eller begge deler.

Hvis R øker på denne måten, vil det kreve mer å presse den ned igjen til under 1 gjennom tiltak for:

- bedre hygiene som reduserer smittsomhet β ,
- lavere kontakthypighet c gjennom isolering, karantene og generelle kontaktreduserende tiltak, og
- mer vaksinasjon med vaksiner som beskytter mot smitte og smittsomhet og endrer andelen mottakelige x .

⁸ Generasjonstida er perioden mellom infeksjonens start hos indekspasienten og infeksjonens start hos indekspasientens sekundærtifeller.



Figur 2. En variant med høyere R gir større sykdomsbyrde, og det vil kreve sterkere tiltak å presse R under 1.

2.3 Endringer i immunitet etter infeksjon

Etter at immunsystemet første gang har møtt og nedkjempet et virus, lagres det immunceller som husker antigenene på viruset. Når så immunsystemet møter samme virus igjen, mobiliseres disse cellene og nedkjemper viruset så raskt at man knapt merker det; man er immun.

Dersom viruset i mellomtida har endret seg, er det ikke sikkert at alle deler av immunsystemet gjenkjenner det like godt. Da kan mobiliseringen gå saktere, og man er mindre immun og kan kanskje bli smittet på nytt.

De områdene av virusproteinene (antigenene) som gjenkjennes av det innlærte (adaptive) immunforsvaret kalles for epitoper. Endringer i viktige epitoper kan være avgjørende for om viruset kan unnsnippe immunitet fra tidligere infeksjon. Epitoper i det reseptorbindende domenet (RBD) på S-proteinet ser ut til å være særlig viktig for binding av antistoffer som kan nøytralisere viruset.

Det er verdt å nevne at T-cellenes bidrag til immuniteten er mindre sårbar for slike endringer i viruset. Dessuten reagerer store deler av immunforsvaret på mange deler av viruset. Endringer i de nevnte viktige områdene behøver ikke bety vesentlig redusert gjenkjenning av antistoffer fra tidligere infeksjon, men flere slike endringer vil kunne svekke immuniteten noe mot infeksjon med nye varianter.

Vi vet ennå for lite om hva som skal til for at SARS-CoV-2 skal unnsnippe immunforsvaret, eller hvilke epitoper som er essensielle for å gi immunitet. Antistoffer og deres evne til å nøytralisere virus brukes ofte for å måle immunitet i studier. Det er vist i flere studier at gode T-cellesvar mot SARS-CoV-2 er bedre korrelert med mildere sykdom ved covid-19 enn nøytraliserende antistoff og sannsynligvis bidrar T-celler, cytokiner og andre ikke-nøytraliserende antistoff i stor grad til immuniteten⁹. Disse er vanskeligere å studere i laboriestudier enn antistoffer. Flere studier viser også at T-celle reagerer omtrent like godt mot alle kjente bekymringsvarianter som mot den opprinnelige Wuhan-varianten.

⁹ Rydyznski et al. Cell 2020; 183 :996-1012.

En rekke studier har identifisert virusmutasjoner som medfører redusert binding av monoklonale antistoffer som har S-proteinet som mål¹⁰. Det er imidlertid uklart hvordan mutasjoner som unngår disse monoklonale antistoffene affiserer den polyklonale antistoffresponser som utløses av naturlig infeksjon eller vaksinasjon. Det finnes noen studier som identifiserer virusmutasjoner som har betydning for nøytralisering med polyklonale humane sera. Enkeltmutasjoner i RBD eller i det N-terminale området kan redusere virusnøytralisering med polyklonale sera, av og til med en faktor på ti.

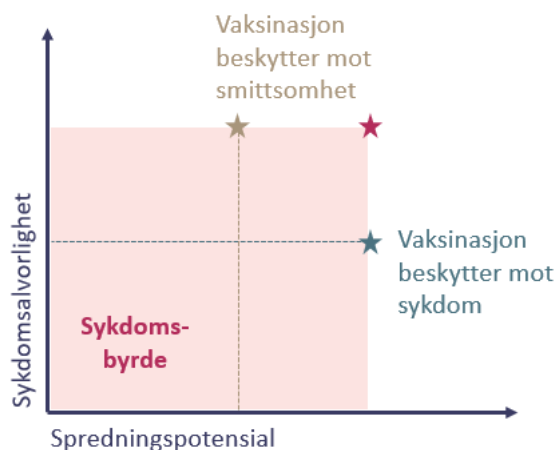
Flere studier har kartlagt epitoper innen RBD der nøytraliserende antistoffer binder med størst effekt. Aminosyren E484 inngår som en viktig del av disse, men også mutasjoner i andre nærliggende deler av S-proteinet kan ha betydning for antistoffbinding.

Virusvarianter med slike endringer forventes å redusere effekten noe av antistoffresponser generert ved naturlig infeksjon eller ved vaksinerings.

2.4 Endringer i immunitet etter vaksinasjon

Ved vaksinasjon etterliknes prosessen for naturlig ervervet immunitet, men nå er det bare ett spesielt antigen eller svekket eller dødt virus som immunsystemet reagerer på uten at man blir syk. Med mRNA-vaksinene (Pfizer-BioNTech og Moderna) injiseres en genetisk kode for et antigen. Dersom dette antigenet i mellomtiden har endret seg på virusene som sirkulerer (*antigen escape*), er det ikke sikkert at immunsystemet gjenkjenner det like godt. Da kan mobiliseringen gå saktere, og man er mindre immun og kan bli smittet likevel.

Konsekvensene dersom dette er tilfelle, kan bli store. Det betyr at vaksinasjonseffekten kan bli gradvis dårligere, både for sykdomsbeskyttelse og smittsomhet. Dermed går ikke sykdomsalvorligheten nedover like mye som ventet, og befolkningsimmuniteten øker heller ikke så mye som man har håpet på. Da må man endre på vaksinene for å følge etter virusets evolusjon, slik tilfellet er med influensavirus.



Figur 3. Den mulige vaksinasjonsnyttens på sykdomsbeskyttelse og smittsomhet som man går glipp av dersom variantene kan omgå vaksineimmuniteten.

¹⁰ Baum A, et al. Science 2020;369(6506):1014-8. Greaney AJ et al. Cell Host Microbe 2021;29(1):44-57.e9. Li Q et al. Cell 2020;182(5):1284-94.e9. Liu Z et al. <https://doi.org/10.1101/2020.11.06.372037> 2020. Starr TN et al. bioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.30.405472>. Weisblum Y et al. Elife doi: 10.1101/2020.07.21.214759 2020;9. Wibmer et al. <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2021/01/19/2021.01.18.427166.full.pdf>. Wang et al. <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2021/01/19/2021.01.15.426911.full.pdf>.

3. Risikovurdering

3.1 Oppsummering

I de følgende delkapitlene vurderer vi seks risikospørsmål for å gi et grunnlag for en kunnskaps- og risikobasert strategi. **Vurderingen tar utgangspunkt i dagens kunnskap og tiltak og vil bli oppdatert etter hvert som ny kunnskap kommer til.**

Følgende begreper benyttes:

- **Sannsynlighet** betyr sannsynligheten for at en hendelse inntreffer, grovt vurdert i kategoriene lav, middels og høy.
- **Omfang** betyr den sannsynlige størrelsen på den aktuelle hendelsen.
- **Konsekvens** betyr følgene av hendelsen *dersom* den inntreffer med det sannsynlige omfanget, grovt vurdert som liten, middels og stor.
- **Risiko** er produktet av sannsynlighet og konsekvens, grovt vurdert som liten, middels og stor.
- **Tiltro** er en beskrivelse av vår konfidens i kunnskapsgrunnlaget for vurderingen, grovt vurdert som liten, middels eller stor. Der tiltroen til kunnskapsgrunnlaget er liten, konkluderer vi ikke om risiko.

Risikospørsmål om variant B.1.617.2	Sannsynlighet	Omfang eller størrelse	Konsekvens	Risiko	Tiltro til vurderingen
1. Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 vil fortsette å spre seg til Norge?	Høy	Liten til middels	Liten til middels	Middels	Middels
2. Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 gir mer alvorlig sykdom enn B.1.1.7?	Lav	Liten	Liten	Kan ikke vurderes ennå	Lav
3. Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 er mer smittsom enn B.1.1.7?	Høy	Middels	Middels	Middels	Middels
4. Hva er risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7?	Middels	Liten	Liten	Liten	Middels
5. Hva er risikoen for at vaksinasjon (med mRNA-vaksiner) gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7?	Middels	Liten til middels	Liten til middels	Middels	Middels
6. Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 skal spre seg i Norge?	Høy	Stor	Middels	Middels til høy	Middels

Tabell 1. Oppsummert risikovurdering om varianter B.1.617.2 per 28.5.2021.

3.2 Risikospørsmål 1: Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 vil fortsette å spre seg *til* Norge?

Denne varianten er allerede ganske utbredt i Storbritannia og finnes allerede i flere land i Europa. Overvåkingsdata gir et ufullstendig bilde ettersom mange land driver med lite helgenomsekvensering. Det kan godt være at variantene er utbredt i andre europeiske land og i Norge har vi allerede fått import med varianten fra flere ulike land.

Varianten er så langt bekreftet påvist hos 40 personer i Norge knyttet til minst tre utbrudd og flere enkeltimporter flere steder i landet, og det er flere kjente smittetilfeller som ikke er helgenomsekvensert, jf. kapittel 1.4. Tallene kan derfor undervurdere situasjonen noe siden ikke alle prøver sekvenseres, og fordi vi foreløpig ikke rutinemessig sekvenserer en andel av alle innreisende.

Alle virusvarianter vi har hatt i Norge til nå, og som har gitt utbrudd, har kommet utenfra. Vi har nesten ikke hatt SARS-CoV-2-varianter som har sirkulert i Norge over lengre tid før engelsk virusvariant begynte å dominere i vinter. Utbrudd med flere forskjellige genotyper oppstår, men stoppes også effektivt med smitteverntiltak. Vi har derfor over tid sett at det foregår import av virus til Norge, selv med utstrakt karantene og krav om test både før og ved innreise.

Det er nå oppmerksomhet rundt innreise fra UK og India, men vi skal huske at mange europeiske land, sekvenserer en langt lavere andel av virus. Dersom varianten får større utbredelse i slike land, kan importen til Norge skje fra dem. Det er derfor nødvendig med gode tiltak mot importsmitte generelt, spesielt i en overgangsperiode inntil vaksinasjonsdekningen i Norge er tilstrekkelig til å holde smittebyrden lav.

Vi må regne med at det finnes flere andre virusvarianter utenfor Norge med større smittsomhet. Det er derfor viktig at de generelle tiltakene er gode nok og tar høyde for varianter vi ennå ikke kjenner til.

Konsekvensene er avhengige av hvor mange B.1.167.2-smittede reisende som ikke fanges opp av innreisetiltak. Vi tror det de nærmeste 4-6 ukene vil være ganske få ettersom de fleste fanges opp, og mange av de andre oppdages som utbrudd som raskt blir håndtert. Videre regner vi spredningsfaren som mindre om sommeren. Likevel kan én enkelt importhendelse i verste fall være nok til å starte spredningen i Norge.

Risikoen for at variant B.1.617.2 vil fortsette å spre seg *til* Norge vurderes som **middels**.

- Det er høy sannsynlighet for at B.1.617.2 vil fortsette å spre seg *til* Norge.
- Omfanget vil trolig være nokså lite de nærmeste ukene, men så øke.
- Konsekvensen vil i så fall være liten.

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

3.3 Risikospørsmål 2: Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 gir mer alvorlig sykdom enn B.1.1.7?

Fra England, som følger utviklingen best, tyder foreløpige data på at B.1.167.2 ikke gir mer alvorlig sykdom enn B.1.1.7¹¹. Det er imidlertid lite data og fortsatt for tidlig å gjøre en ordentlig vurdering. Det er kjent 12 dødsfall og 46 innleggelser blant 5599 påviste tilfeller av B.1.617.2-infeksjon. Hvis varianten hadde gitt betydelig mer alvorlig sykdom ville nok

¹¹

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990150/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_13_England.pdf

det ha blitt oppdaget. Britene er ikke selv bekymret per nå for at smitte med varianten i seg selv gir mer alvorlig sykdomsforløp. En liten økning av alvorlighet får betydning særlig hvis det er stor smittespredning.

Risikoen for at variant B.1.617.2 gir mer alvorlig sykdom enn B.1.1.7 kan foreløpig **ikke vurderes**

- Det er lav sannsynlighet for at B.1.617.2 gir mer alvorlig sykdom.
- Den eventuelle forskjellen på alvorlighet er sannsynligvis liten.
- Konsekvensen vil i så fall være liten.

Vi har lav tiltro til en slik vurdering.

3.4 Risikospørsmål 3: Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 er mer smittsom enn B.1.1.7?

Det er vanskelig å måle smittsomhet direkte. Et indirekte mål er sekundær angrepsrate (SAR), altså andelen av nærkontakter som blir smittet. Fra England meldes det at SAR for den dominerende varianten, altså B.1.1.7, er 8,1 % (7,9 – 8,3 %) mens den for B.1.617.2 er 13,5 % (12,5 – 14,6 %)¹². I husstandene var SAR henholdsvis 8,9 % (8,7 – 9,1 %) og 15,0 % (13,8 – 16,2 %). Dette kan indikere økt smittsomhet for B.1.617.2, men det finnes en alternativ forklaring:

Tallene er ikke korrigert for vaksinasjonsstatus, så det er mulig at forskjellen er forårsaket av lavere vaksinasjonsdekning i enkelte områder eller grupper der B.1.617.2 har fått stor spredning. For eksempel kan økningen av denne varianten i England skyldes en voldsom økning i import til indiske familier (da det ble klart at landet skulle stenge grensene for innreisende fra India) og deretter spredning innen disse familiene og miljøene, der vaksinasjonsdekningen antas å være lavere.

I Danmark har varianten vært til stede siden begynnelsen av april uten at det har gitt noen rask økning¹³. Andelen av denne varianten ser ut til å være 2 – 7 % i en rekke europeiske land, som Portugal, Tyskland, Irland, Israel, Frankrike og Finland. I noen av landene er det ett enkelt utbrudd som forårsaker økning av andelen. I Finland har varianten forårsaket to store utbrudd, ett på en utendørs restaurant og ett på et sykehus.

Større spredning i samfunnet kan altså indikere høyere smittsomhet, men kan også skyldes mindre immunitet i samfunnet eller andre forhold knyttet til import og kontaktmønster. (Se kapittel 3.5 og 3.6 for drøfting av immunevasjon.)

Vårt engelske søsterinstitutt Public Health England melder også at varianten har endrete vekstegenskaper *in vitro*. De konkluderer at B.1.617.2 sannsynligvis er mer smittsom enn B.1.1.7, men størrelsen er ukjent¹⁴. De ser imidlertid samme CT-verdier i prøver med denne varianten som med tidligere varianter.

Det er vanskelig å vurdere smittsomheten til B.1.617.2 sammenliknet med B.1.1.7 ettersom det er få andre steder enn i UK at disse har konkurrert «på like vilkår», og bildet fra ulike delstater i India er sprikende. De kommende ukene vil gi bedre data.

¹²

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990150/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_13_England.pdf

¹³ <https://files.ssi.dk/covid19/virusvarianter/status/virusvarianter-covid19-26052021-pd04>

¹⁴

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/988613/22_May_2021_Risk_assessment_for_SARS-CoV-2_variant_VOC-21APR-02_B.1.617.2.pdf

Konsekvensen av en variant med høyere smittsomhet avhenger av hvor mye mer smittsom den er. Dersom den er mye mer smittsom, kan konsekvensene bli betydelige ved at epidemien (og dermed sykdomsbyrden) potensielt blir større, og at kontrolltiltakene derfor må være sterkere. Konsekvensen vil også avhenge av om graden av beskyttelse vaksinasjon gir mot smitte (spredning) og mot alvorlig sykdom.

Risikoen for at variant B.1.617.2 er mer smittsom enn B.1.1.7 er **middels**.

- Det er høy sannsynlighet for at B.1.617.2 er mer smittsom enn B.1.1.7.
- Størrelsen på denne forskjellen er middels.
- Konsekvensen vil i så fall være middels.

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

3.5 Risikospørsmål 4: Hva er risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7?

Så langt er det lite data om dette spørsmålet. Flere data fra epidemiologiske studier og laboratoriestudier ventes i løpet av få uker.

Sera fra pasienter som har gjennomgått villtype-infeksjon nøytraliserer levende B.1.617.2-virus og tilsvarende pseudovirus litt dårligere¹⁵.

Det er foreløpig ikke tegn til flere reinfeksjoner i England selv om denne varianten etter hvert blir vanligere¹⁶.

Dersom immuniteten er svekket, har det først og fremst betydning for personer som har gjennomgått infeksjon. De kan bli smittet på nytt med den nye varianten. Det har liten betydning for situasjonen i land som Norge der en veldig liten andel – et par prosent – av befolkningen har gjennomgått infeksjon. Data fra SARS-CoV-2-reinfeksjoner, men også andre humane koronavirus viser at reinfeksjoner i stor grad er asymptomatiske og at varigheten av virusutskillelse ved reinfeksjon er meget kortere. Begge disse faktorene tilsier en lavere smittsomhet ved reinfeksjon enn ved primær infeksjon.

Dersom immunitet etter infeksjon med villtypen eller annen variant beskytter dårligere mot infeksjon med B.1.617.2, kan det få betydning for befolkningsimmunitet. Man får da mindre drahjelp fra allerede opparbeidet befolkningsimmunitet i bekjempelsen av epidemien. Varianten vil da vinne fram på bekostning av villtypen eller andre varianter.

Risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7 er **liten**.

- Det er middels sannsynlighet for at tidligere gjennomgått infeksjon gir lavere immunitet mot B.1.617.2.
- Størrelsen på forskjellen er trolig liten.
- Konsekvensen vil være liten.

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

¹⁵

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/988613/22_May_2021_Risk_assessment_for_SARS-CoV-2_variant_VOC-21APR-02_B.1.617.2.pdf

¹⁶

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/988619/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_12_England.pdf

3.6 Risikospørsmål 5: Hva er risikoen for at vaksinasjon (med mRNA-vaksiner) gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7?

mRNA-vaksinene og virusvektorvaksinene er basert på S-proteinet. Av andre koronaviruser som er under utvikling er det foreløpig kun inaktiverede vaksiner og levende, svekkede vaksiner som bruker hele viruset og dermed inkluderer flere virusproteiner.

Vaksiner inducerer polyklonale antistoffer, dvs. at det dannes mange ulike antistoffer som bindes til ulike deler av S-proteinet. Små endringer i virusets S-protein vil ikke nødvendigvis påvirke vaksinens effekt negativt, men dersom det oppstår flere endringer i viktige områder vil effekten kunne reduseres bl.a. ved redusert antistoffbinding til viruset. Flere mutasjoner i S-proteinet, og spesielt i de områdene som er viktige for at viruset skal kunne binde til celler i kroppen (RBD), er særlig bekymringsfullt da dette vil kunne tenkes å føre til en redusert effekt av vaksinasjon basert på S-proteinet. Slike endringer er vist i flere virusvarianter. Også andre endringer, som visse delesjoner i S-proteinet som er funnet i ulike genetiske undergrupper rundt omkring i verden som ikke nødvendigvis gir viruset en fordel eller påvirker smittsomheten til viruset vesentlig, kan tenkes å ha innvirkning på antistoffgjenkjennelse.

I flere *in vitro*-studier med sera fra vaksinerte, har man kunnet vise en redusert nøytralisering mot enkelte varianter og mutasjoner. Samtidig gir mRNA-vaksinene så høye nivåer av nøytraliserende antistoffer at det i de fleste tilfeller vil være tilstrekkelig for å nøytralisere viruset til tross for en redusert effekt.

Vaksinasjon inducerer også immunceller (T-celler) som kan gjenkjenne andre deler av S-proteinet enn det antistoffer gjør. Vanligvis er dette deler som ikke er eksponert på overflaten av proteinet, og som dermed er mindre utsatt for mutasjoner. Dette gjør T-celle-responsen mindre sårbar for mutasjoner. *In vitro*-studier viser også at T-cellene fra vaksinerte reagerer omtrent like godt mot alle kjente bekymringsvarianter sammenlignet med den opprinnelige Wuhan-varianten. Dette vil si at selv om antistoffene induisert etter vaksinasjon ikke er like gode til å nøytralisere nye virusvarianter pga. vesentlige endringer i S-proteinet, vil vaksinen likevel kunne beskytte mot alvorlig sykdomsforløp fordi T-cellene som er dannet etter vaksinasjon vil kunne kjenne igjen de nye virusvariantene.

Samlet tyder det på at gjennombruddsinfeksjoner hos vaksinerte, i likhet med reinfeksjoner, i større grad er milde eller asymptomatiske. Sannsynligvis er det lite videre smitte fra slike tilfeller. Hittil i Norge har vi sett tre tilfeller av gjennombruddsinfeksjon med indisk VOC hos vaksinerte; henholdsvis 8, 60 og 70 dager etter første dose; den midterste smittet også videre.

Hovedmutasjonen i RBD av B.1.617.2 – L452R – er kjent fra før, da denne forekommer i de to «California-variantene» av SARS-CoV-2, som er definert som bekymringsvariant i USA. Den er også assosiert med redusert effekt av nøytraliserende antistoff, både monoklonale antistoff og konvalesentsera. Beskyttelse overfor den nye indiske B.1.617.2 virusvarianten regnes å ligge på et nivå mellom den engelske og den sørafrikanske virusvarianten. Kliniske studier på sørafrikansk variant tyder imidlertid på at beskyttelsen mot alvorlig sykdom og død er godt bevart til tross for noe antigen drift¹⁷.

Posisjon 484 er ikke mutert i B.1.617.2, men i B.1.617.1 og B.1.671.3 (som E484Q), og i den sørafrikanske og den brasilianske varianten (som E484K). En rekke studier med sørafrikansk variant har vist at endringen E484K gir klart redusert effekt av

¹⁷ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2104974>

nøytraliserende antistoffer etter vaksinasjon, noe som understreker betydningen av denne posisjonen som del av en viktig epitop. Det er derfor viktig å følge denne mutasjonen.

Av laboratoriestudier med B.1.617 foreligger en publikasjon fra India som angir at konvalesent-sera og vaksinesera (generert med Bharat Technologies Covaxin-vaksine – inaktivert vaksine) er i stand til å nøytralisere B.1.617¹⁸. Det er usikkert hvilken undertype av B.1.617 som er testet i denne studien. Nøytralisasjonen rapporteres å være lett redusert i forhold til nøytralisasjon av villtype SARS-CoV-2. En annen studie¹⁹ rapporterer også om noe redusert nøytralisasjon av B.1.617 i forhold til villtypen, både for konvalesentsera og for vaksinesera generert med Pfizer-BioNTech vaksinen. Studien viser ellers at reduksjon av nøytralisasjon er betydelig større for B.1.351 («sørafrikansk variant») enn for den indiske varianten, noe som er med på å sette den indiske VOC i perspektiv. Også Public Health England melder om redusert nøytralisasjon av B.1.617.2 for sera fra vaksinerte, og beskriver at evnen til å nøytralisere B.1.617.2 ligger et sted mellom tilsvarende for variantene B.1.1.7 og B.1.351 (den sørafrikanske)²⁰.

Fra England meldes det at det ikke er noen økning i gjennombruddsinfeksjoner i en kohort av vaksinert helsepersonell nå som B.1.617.2 blir vanligere²¹.

Kolleger fra vårt søsterinstitutt i England har undersøkt beskyttelsen etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksine og Pfizer-BioNTech-vaksine mot symptomatisk infeksjon og beskriver vaksinene som «*highly effective*»^{22 23}. I en studie med test-negativ kasus-kontroll-design finner de at beskyttelsen av Pfizer-BioNTech-vaksinasjon mot B.1.617.2-infeksjon er litt lavere (88 %) enn mot B.1.1.7-infeksjon (93 %) (tabell 2). Tilsvarende tall for AstraZeneca-vaksinasjon er 60 % og 66 %, men antall vaksinerte med to doser er mindre i denne gruppe, og tallene derfor noe mindre sikre.

Vaccination status	Test negative controls	B.1.1.7 or S-gene target negative			B.1.617.2 or S-gene target positive		
		cases	cases:controls	aVE(%)	cases	cases:controls	aVE(%)
Unvaccinated	58253	4891	0.084	base	695	0.012	base
Any vaccine							
Dose 1	32703	1481	0.045	51.1 (47.3 to 54.7)	279	0.009	33.5 (20.6 to 44.3)
Dose 2	8483	74	0.009	86.8 (83.1 to 89.6)	27	0.003	80.9 (70.7 to 87.6)
BN T162b2							
Dose 1	7036	344	0.049	49.2 (42.6 to 55.0)	49	0.007	33.2 (8.3 to 51.4)
Dose 2	6412	28	0.004	93.4 (90.4 to 95.5)	13	0.002	87.9 (78.2 to 93.2)
ChAdOx1							
Dose 1	25667	1137	0.044	51.4 (47.3 to 55.2)	230	0.009	32.9 (19.3 to 44.3)
Dose 2	2071	46	0.022	66.1 (54.0 to 75.0)	14	0.007	59.8 (28.9 to 77.3)

Tabell 2. Resultater fra en engelsk testnegativ kasus-kontroll-studie av beskyttelse mot symptomatisk SARS-CoV-2-infeksjon²⁴.

¹⁸ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.23.441101v1>

¹⁹ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.04.442663v1.full>

²⁰

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990150/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_13_England.pdf

²¹

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990150/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_13_England.pdf

²² <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>

²³ <https://www.gov.uk/government/news/vaccines-highly-effective-against-b-1-617-2-variant-after-2-doses>

²⁴ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>

En oppdatering av denne studien gir omtrent samme resultat²⁵.

Beskyttelsen mot symptomatisk sykdom etter bare én dose var for begge vaksinene rundt 33 % mot B.1.617.2 og 50 % mot B.1.1.7. Reell effekt etter første dose er trolig noe høyere enn estimert i denne studien, da tidligere data for vaksinens effekt mot den engelske varianten er noe høyere enn det rapportert her. Dette påpeker forfatterne selv også. Beskyttelse mot symptomatisk infeksjon med den engelske varianten har tidligere vært angitt til 60-80 % etter første dose^{26 27} og 80-95 % etter andre dose Pfizer-BioNTech-vaksine²⁸. For AstraZeneca-vaksinene er tilsvarende nivå 50-70 % etter første dose²⁹.

I samme studie fant man at B.1.617.2-varianten ble funnet forholdsvis hyppigere ved tilfeller av gjennombruddsinfeksjoner enn B.1.1.7-varianten. For Pfizer-BioNTech-vaksinen var justert odds ratio (sammenliknet med uvaksinerte) 1,17 (0,82 – 1,67), noe som er godt forenlig med ingen økt risiko, og for AstraZeneca-vaksinen 1,48 (1,18 – 1,87).

Forfatterne ved Public Health England gjør en sammenlikning mellom estimert vaksineeffekt mot B.1.617.2 og vaksineeffekt estimert mot B.1.1.7 og B.1.351. For vaksineeffekt mot de to sistnevnte refererer de til en stor befolkningsstudie utført i Qatar som viser at selv om effekten mot smitte med den sørafrikanske varianten er noe redusert sammenliknet med den engelske varianten, så er effekten mot mer alvorlig sykdom bevart³⁰. De vurderer at vaksineeffekten mot indisk variant hos fullvaksinerte er noe dårligere enn mot B.1.1.7 og noe bedre enn mot sørafrikansk B.1.351. Dette passer godt med funn fra prekliniske nøytralisasjonsstudier (se over).

Studien fra Public Health England konkluderer med at vaksineeffekt mot alvorlig sykdom sannsynligvis vil være høyere enn det de rapporterer av estimert effekt mot symptomatisk sykdom. Denne antakelsen støttes av erfaring og gode data for andre bekymringsvarianter, blant annet nevnte studie fra Qatar. Foreløpig kjenner vi ikke til noen studier på vaksinenes effekt på alvorlig sykdom eller på asymptomatisk infeksjon og smittsomhet med B.1.617.2.

Dersom immuniteten er svekket, kan det få følgende konsekvenser:

- De vaksinerte vil være mindre beskyttet mot symptomatisk infeksjon etter første dose, men forventes å være delvis beskyttet og dermed få et betydelig mildere sykdomsbilde enn de uvaksinerte ved en eventuell gjennombruddsinfeksjon.
- Vaksinerte vil potensielt kunne smitte videre mer enn de gjorde med villtypen eller tidligere varianter. Da mister vi noe av vaksinegevinsten som ligger i begrensning av smittespredning.

²⁵

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990150/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_13_England.pdf

²⁶ Pritchard et al 2021

<https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/ciscommunityvaccinationpaper20210417complete.pdf>

²⁷ Lopez Bernal et al 2021

<https://khub.net/documents/135939561/430986542/Early+effectiveness+of+COVID+vaccines.pdf/ffd7161c-b255-8e88-c2dc-88979fc2cc1b?t=1614617945615>

²⁸ Pritchard et al 2021

<https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/ciscommunityvaccinationpaper20210417complete.pdf>

²⁹ Pritchard et al 2021

<https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/ciscommunityvaccinationpaper20210417complete.pdf>

³⁰ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2104974>

- Det foreligger per i dag ingen informasjon om B.1.617 som sår tvil om beskyttelsen mot alvorlig sykdom og død.

Konsekvensene av eventuell lavere vaksinebeskyttelse avhenger av hvor mye lavere denne beskyttelsen er.

Risikoen for at vaksinasjon gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7 er **middels**.

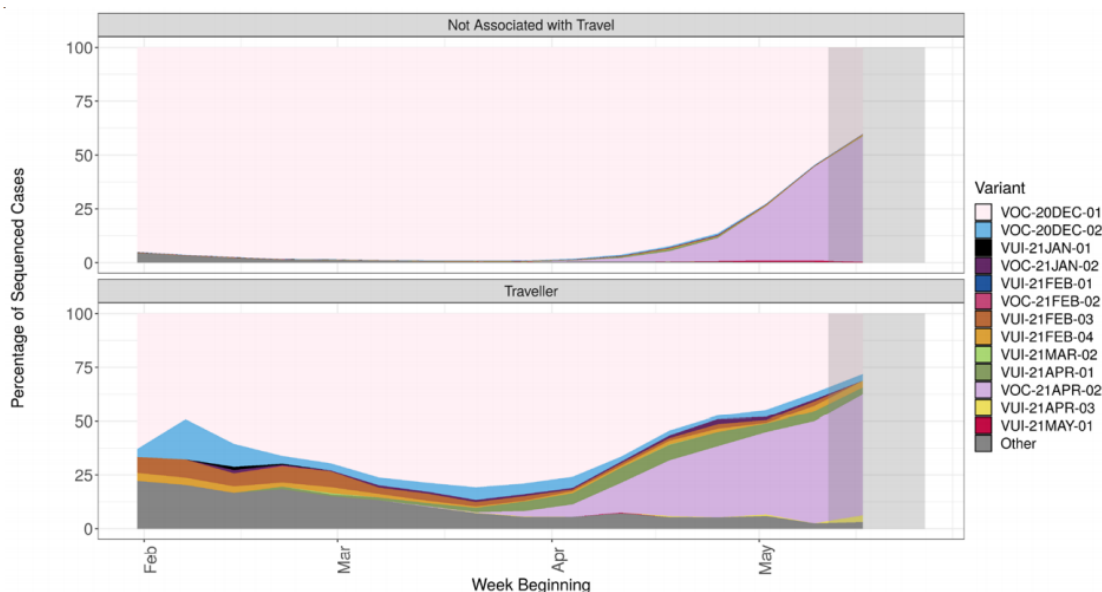
- Det er middels sannsynlig at vaksinasjon (med mRNA-vaksiner) gir lavere immunitet mot variant B.1.617.2 enn mot B.1.1.7. Dette gjelder spesielt for mildere sykdom, og det er stor sannsynlighet for at beskyttelsen mot mer alvorlig sykdom vil være bevart.
- Størrelsen på reduksjonen er liten til middels; størst ved bare én dose.
- Konsekvensen vil være liten til middels.

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

3.7 Risikospørsmål 6: Hva er risikoen for at variant B.1.617.2 skal spre seg i Norge?

Vi har allerede sett noe spredning av B.1.167.2 i Norge (se kap 1.4).

Selv uten tiltak vil mange smittekjeder stoppe av seg selv. Det skyldes en stor variasjon i antallet sekundærtinfeller ved SARS-CoV-2. De fleste smittede smitter ingen eller én ny mens noen få smitter mange i såkalte massesmittehendelser. Med de gjeldende tiltakene stoppes enda flere smittekjeder og massesmittehendelser.



Figur 4. De ulike variantenes andel av sekvenserte virus fra innenlands pasienter og tilreisende personer i England siden februar 2021. Varianten B.1.1.7 (lys rosa) har dominert, men andelen av B.1.617.2 (lilla) øker nå raskt. Kilde: Public Health England³¹.

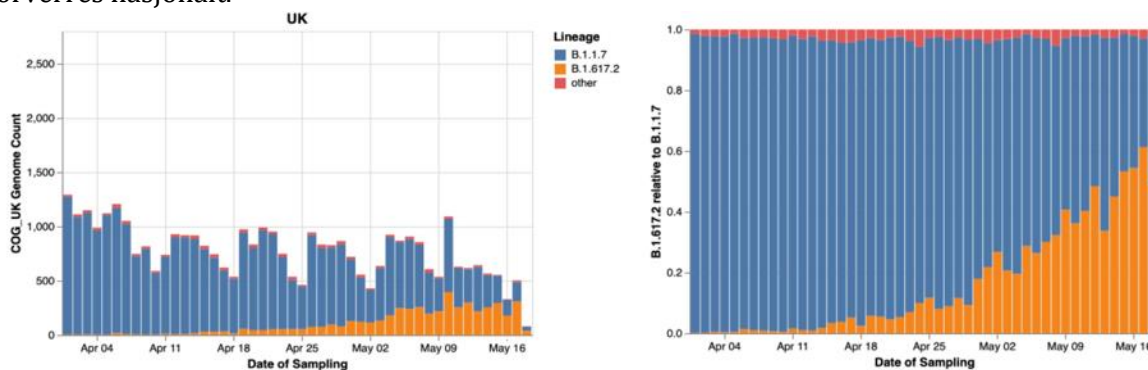
Dersom variantene også har denne egenskapen (overdispersjon), vil de fleste tilfeller ikke føre til videre smitte, men noen få tilfeller kan smitte til mange. Mange importerte tilfeller vil også bli hindret i å spre seg ved hjelp av karantene, eller isolasjon hvis testpositiv. Og de fleste utbrudd med disse variantene vil nok bli brakt under kontroll gjennom forsterket innsats i kommunene.

31

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990150/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_13_England.pdf

Dersom variant B.1.617.2 først er kommet inn i landet, kan det trolig bli vanskelig å hindre at den etter hvert blir dominerende. Erfaringen fra England så langt er at denne varianten er i ferd med å utkonkurrere den dominerende varianten B.1.1.7 (se figur 4).

En annen framstilling gir imidlertid et annet bilde (se figur 5). Her ser vi at epidemien er på retur, og at B.1.617.2 ser ut til å erstatte B.1.1.7, men foreløpig uten at epidemien forverres nasjonalt.



Figur 5. Antall (venstre) og andel av ulike varianter påvist i UK.

Bildet kompliseres imidlertid av at nedgangen i epidemien ser ut til å ha stoppet opp og til og med snudd i en del lokalsamfunn i England samtidig som variant B.1.617.2 tar over.

Godt smittevernarbeid i kommunene, uansett kunnskap om hvilket virus den enkelte er smittet av, kan bidra til å forsinke spredningen av denne varianten i Norge. Vaksinasjon vil hjelpe å holde denne varianten under kontroll, men det kan kreves at større del av befolkningen er vaksinert. Det er nå et kappløp mellom vaksinasjonsprogrammet og denne variantens spredning. Konsekvensene hvis denne varianten blir dominerende i Norge behøver altså ikke være økt sykdomsbyrde eller økt tiltaksbyrde.

Risikoen for at variant B.1.617.2 skal spre seg i Norge er **middels**.

- Det er høy sannsynlighet for at B.1.617.2 vil spre seg i Norge.
- Omfanget er stort. Basert på erfaringer fra England kan B.1.617.2 etter hvert bli dominerende.
- Konsekvensen vil trolig bli middels.

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

4. Innspill til strategi

4.1 Utfordringen

SARS-CoV-2-varianten B.1.617.2 finnes allerede i flere europeiske land og nå også i Norge. Det er fortsatt en del usikkerhet om egenskapene til B.1.617.2 og dermed også om hvor mye bekymring den vekker.

Dersom den virkelig har høyere spredningsevne enn dagens dominerende variant, B.1.1.7, som følge av økt smittsomhet, en viss immunevasjon eller begge deler, kan evolusjonskraften sørge for at den erstatter B.1.1.7 som dominerende variant i Norge. Vi vurderer at det sannsynligvis vil skje.

I så fall kan den være litt vanskeligere å holde under kontroll enn de SARS-CoV-2-variantene som dominerer i dag. Dagens tiltak med intensivert TISK og kontaktreduserende tiltak ved behov har vist seg å være effektive også for B.1.1.7, og vil være grunnlaget for håndtering av B.1.617.2. Utbruddet i Vestland er allerede håndtert på denne måten.

Selv om vaksinasjon skulle gi litt mindre beskyttelse mot sykdom forårsaket av B.1.617.2 enn mot B.1.1.7, forventer vi omtrent like god beskyttelse mot alvorlig sykdom. Når en større andel av befolkningen er vaksinert vil dette også bidra til å redusere smittespredningen av denne varianten.

4.2 Strategisk mål og tiltak

Målet og prinsippene for regjeringens strategi bør ligge fast: epidemien skal holdes under kontroll slik at helsetjenestens kapasitet ikke overbelastes.

Varianten er nå lite utbredt i landet, og det vil ta noe tid før den etablerer seg her og etter hvert blir dominerende.

Vårt råd er at man forsøker å forsinke introduksjon og spredning av varianten i Norge med forholdsmessige tiltak.

Dersom det oppdages utbrudd med denne varianten, må vi få utbruddet under kontroll (slik vi gjør med alle utbrudd) for å forsinke spredningen i Norge. Kommunene må da ha nok ressurser for å håndtere utbruddet og benytte de verktøyene som finnes i Kommunelegehåndboka³². Det er mulig å få kontroll på slike utbrudd.

Tiltakene for å få kontroll med utbrudd med varianter med større spredningsevne er de samme som har vært benyttet mot epidemien til nå: hygiene, testing, isolering, smittesporing, karantene, kontaktreduserende tiltak og vaksinasjon. Tiltakene må antakelig gjennomføres enda mer effektivt ved denne varianten.

Prinsippene for responsen er de samme, altså at håndteringen skal baseres på kunnskap og erfaring og være målrettet, samordnet, balansert og i tråd med beredskapsprinsippene samtidig som hensynet til risikogrupper ivaretas og samfunnsøkonomiske konsekvenser vektlegges.

Epidemien er på retur i Norge, og vi forventer at denne trenden vil fortsette selv om varianten B.1.617.2 blir dominerende. Det vil fortsatt være viktig at så mange som mulig

³² <https://www.fhi.no/nettpub/overvaking-vurdering-og-handtering-av-covid-19-epidemien-i-kommunen/>

vaksineres så raskt som mulig, særlig hvis det er bekymring om at varianten B.1.617.2 er mer smittsom og etter hvert vil dominere. Den første dosen vaksine vil i stor grad bidra til å redusere smittespredningen av virusvariantene som dominerer i Norge per nå og i stor grad også nye varianter. I tillegg vil beskyttelse mot mer alvorlig sykdom være god, sannsynligvis også i vesentlig grad for de nye virusvariantene, slik at den totale sykdomsbyrden i landet reduseres.

Et lengre intervall mellom dosene, slik vi anbefaler nå, vil sikre at flere får første vaksinedose tidligere. Dersom det skulle bli noe økning av gjennombruddsinfeksjoner etter første dose, vil de mest sannsynlig være betydelig mildere og av kortere varighet enn primærinfeksjon hos uvaksinerte. Anbefalt intervall mellom dosene er per nå inntil 12 uker. I praksis vil de fleste få et kortere intervall på 7-9 uker, og enda kortere mot slutten av vaksineringsen, ettersom volumet av vaksineleveranser til Norge forventes å øke betydelig de kommende månedene.

Vi ser derfor ikke behov for å endre intervallet mellom første og andre dose nå. Vi ser heller ikke behov for å endre definisjonen av «beskyttet» eller andre deler av vaksinasjonsstrategien nå.

Vi vil se over rådene³³ våre for smittevern ved karantenehoteller.

³³ Smittevernråd for karanteneder der mange bor sammen
<https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta/karantene-og-isolering/>

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mai 2021
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no