

rappport

COVID-19-EPIDEMIEN:

**Nye varianter av SARS-CoV-2:
kunnskap, risiko og respons**

Folkehelseinstituttet, 27. desember 2020

Rapport

Nye varianter av SARS-CoV-2: kunnskap, risiko og respons

Folkehelseinstituttet 27. desember 2020

Innhold

Innhold	2
Om denne rapporten	3
1. Bakgrunn	4
2. Oppsummert risikovurdering	8
2. Endringer i spredningspotensialet til SARS-CoV-2	9
3. Endringer i virulens (sykdomsalvorlighet)	13
4. Endringer i testsensitivitet	14
5. Endringer i immunitet etter infeksjon	16
6. Endringer i immunitet etter vaksinasjon	17
8. Innspill til strategi	19

Om denne rapporten

Denne rapporten inneholder Folkehelseinstituttets vurdering av risiko ved covid-19-epidemien i Norge i lys av mulige framvekst av varianter av SARS-CoV-2 med nye egenskaper, samt innspill til strategi mot epidemien.

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.

Vurderingene bygger på instituttets overvåking av epidemien og viruset, kunnskap om viruset og sykdommen og smittevernfaglig og virologisk kunnskap og erfaring.

Vi har tidligere levert følgende vurderinger av temaet:

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

Denne rapporten må leses i sammenheng med vår siste nasjonale risikovurdering i vår serie av notater og rapporter¹ om risiko og respons.

Ettersom situasjonen og kunnskapen endrer seg raskt, vil denne rapporten bli oppdatert hyppig.

¹ <https://www.fhi.no/publ/2020/covid-19-epidemien-risikovurdering/>

1. Bakgrunn

I desember har myndighetene i UK og Sør-Afrika varslet om varianter av SARS-CoV-2 som skal spre seg lettere og ha forårsaket oppblussing av epidemien. Også her i Norge har det vært bekymring for økt smittsomhet i enkelte andre varianter som har forårsaket utbrudd.

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.

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 ett år. Det betyr at viruset fortsatt ikke er best mulig tilpasset menneske.

Koronavirusets arvestoff er RNA. Dette er en genetisk kode 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 (inersjoner). 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 i en populasjon blir immune mot et virus etter gjennomgått infeksjon eller vaksinasjon, vil virusvarianter som omgår denne immuniteten ha en fordel og lettere spres. Det oppstår altså et seleksjonspress. Så langt har bare en liten del av befolkningen de fleste steder gjennomgått en SARS-CoV-2-infeksjon og knapt noen er vaksinert. Dette er i ferd med å endre seg ved innføringen av vaksinasjon. Dermed øker sannsynligheten for at det skal oppstå varianter som i mindre grad påvirkes av etablert immunitet. Det kalles *antigenic drift*² og er et velkjent fenomen for eksempel for influensavirus. En slik genetisk endring etter vaksinasjon i befolkningen kalles gjerne *antigenic escape*.

Aktuelle varianter

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 i S-proteinet³ eller som ellers har vesentlige endringer i virusets arvemasse er av særlig interesse. Har et virus bare få endringer, vil det sannsynligvis ikke ha stor betydning for immunitet etter infeksjon eller vaksine med et

² <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.17.423313v1?s=09>

³ S-proteinet etter *spike protein* eller piggproteinet.

tidligere virusantigen. Mange samtidige endringer, derimot, og spesielt endringer i det reseptorbindende domenet i S-proteinet kan få betydning

Virusvarianter som følges spesielt i Norge

I Norge har vi sett en rekke virusvarianter, men det er særlig de som nevnes nedenfor som har gitt grunnlag for nærmere undersøkelser, som for eksempel å se på virusets evne til å infisere celler for på denne måten kunne gjøre en vurdering av smittsomhet.

Turistbussvarianten

Virus fra utbruddet knyttet til turistbussen fra Rogaland i slutten av september tilhører undergruppen B.1.160, men hadde i tillegg en aminosyreendring (S477N) i en viktig posisjon i S-proteinet som kan ha innvirkning på virusets evne til å binde seg til og infisere celler. Også hendelsene under utbruddet indikerte at variantene kan ha smittet lettere. Den samme mutasjonen ble sett sporadisk i flere fylker i Norge i perioden etter, uten at dette var direkte smittetilfeller forbundet med bussen. Det er ikke sett flere tilfeller av denne varianten i Norge siste to måneder.

Trondheimsvarianten

Utbruddet i Trondheim i oktober knyttet til utesteder var forårsaket av virus i undergruppen B.1.5, men virusene har i tillegg vesentlige endringer i S-proteinet med delesjon av aminosyrene H69 og V70 i tillegg til en mutasjon, N439K, i et viktig reseptor- og antigenbindende sete i S-proteinet. Dette er, i likhet med S477N-mutasjonen som ble sett i prøvene fra turistbussutbruddet, en endring som kanskje kan påvirke virusets evne til å binde til celler og hvor smittomt viruset er. Dette viruset er også funnet i utbrudd i Hyllestad og i Rana og var sett i økende antall i Oslo i november. Det antas at de forskjellige utbruddene skyldes separate importører fra Øst-Europa og har ellers ingen tilknytning til hverandre da det er for store genetiske forskjeller mellom virusstammene ellers i genomet.

Varianter i Norge som følges spesielt	Aminosyreendring i S-proteinet	Antatt viktigste endring	Andel av sekvenserte virus i november og desember i Norge*	Kommentar
1 (Turistbussvarianten)	S477N	S477N	5 %	Virus med denne mutasjonen ser ikke lenger ut til å eksistere i Norge. Utbrudd i videregående skole i Tromsø november var siste forekomst.
2 (Trondheimsvarianten)	N439K, med og ΔH69 ΔV70	N439K	17 %	Etter utbrudd i Trondheim, Hyllestad og Rana oppstod plutselig en økning spesielt i Oslo og noe i Viken i november. I desember er slike virus kun sett i Nordland så langt

Tabell 1. Varianter som følges spesielt i Norge. *Merk at dette er andelen av sekvenserte virus, ikke av sirkulerende virus i Norge.

Vi ser at 69/70-delesjonen oppstår i forskjellige genetiske undergrupper rundt omkring i verden og tror ikke nødvendigvis at disse delesjonene gir viruset en fordel eller påvirker smittsomheten til virus vesentlig. Derimot er endringen N439K i S-proteinet (som vi ser i Norge) muligens like vesentlig som N501Y sett i virus fra Storbritannia og Sør-Afrika og

som knyttes til økt smittsomhet. I tillegg har virusene fra Storbritannia og Sør-Afrika en rekke andre endringer i arvematerialet som vi ikke helt kjenner betydningen av.

Engelsk variant

Vårt søsterinstitutt i England, Public Health England, varslet 14. desember om at en ny variant av SARS-CoV-2 (kalt VOC 202012/01) er påvist, og at denne varianten nå dominerer epidemien og antas å være årsaken til en rask økning av tilfeller i Sørøst- og Øst-England samt i London. Varianten ble først påvist i september 2020, men først i midten av desember ble det klart at varianten rast utkonkurrerte villtypen i disse tre regionene av England. Økningen startet mens landet var i *lockdown* i november og fortsatte da man reduserte til risikonivå 3⁴.

Varianten^{5 6}, som nå kalles VOC 202012/01 og tilhører en klynge av virus kalt B.1.1.7, har flere endringer i aminosyrene i det viktige S-proteinet (*spike*-proteinet) på overflaten (delesjon ΔH69/V70 og Δ144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A og D1118H) samt mutasjoner i gener for andre proteiner. Et høyt antall endringer tyder på at viruset har gjennomgått et "rykk", dvs. en periode med hurtigere endringstakt enn vanlig for SARS-CoV-2.

Kanskje har denne utviklingen skjedd raskt ved en langvarig infeksjon i ett menneske med svekket immunforsvar⁷. Det er usannsynlig at varianten er utviklet ved gradvise endringer langs en smittkjede i England. Da ville den ha blitt fanget opp i virusovervåkingen tidligere. Utviklingen kan imidlertid ha skjedd over tid i andre land med ingen eller svakere virusovervåking, men dette forklarer ikke det høye antallet endringer. Det er også tenkelig at varianten er utviklet i dyr som ble smittet av mennesker, og så har smittet tilbake til mennesker.

De to første påvisningene av denne varianten i Norge skjedde 27. desember, begge hos personer som nylig hadde vært i Storbritannia. Varianten er påvist ved sekvensering av virus i en rekke andre land også. En del av tilfellene er knyttet til reise fra UK, men flere land rapporterer også om tilfeller som verken er knyttet til reise til UK eller hverandre.

Unntatt offentlighet § 20b

Danmark har nå over 40 påviste tilfeller fra ulike regioner, de fleste uten klar tilknytning til Storbritannia. Dette utgjør kun 1% av sekvenserte isolater.

Island har påvist to tilfeller, begge hos reisende fra Storbritannia.

Nederland har påvist tre tilfeller med denne varianten, ingen hadde kjent forbindelse til Storbritannia eller til hverandre

Tyskland har påvist ett tilfelle hos person som hadde vært i Storbritannia

Frankrike har påvist ett tilfelle hos en person fra London, men har flere mistenkte tilfeller basert på reise til Storbritannia og PCR påvisning med endring i S-proteinet

Sverige har påvist ett tilfelle 26. desember hos en person som hadde reist i Storbritannia

⁴ https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/uk-novel-variant/2020_12_23_Transmissibility_and_severity_of_VOC_202012_01_in_England.pdf

⁵ <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563?s=09>

⁶ https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2020/12/Report-1_COG-UK_20-December-2020_gSARS-CoV-2-Mutations_final.pdf

⁷ <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>

Irland har sett en sterk økning i forekomst den siste uken. De har så langt påvist 7 tilfeller med denne varianten, men er i gang med å kartlegge hvor stor andel denne varianten utgjør av totalen

Sveits har to tilfeller hos reisende fra UK

Italia har ett tilfelle som er nærkontakt til reisende fra UK

Belgia har minst 4 tilfeller

Utenfor Europa har **Australia, Singapore, Japan og Canada** rapportert tilfeller.

Det er mye oppmerksomhet om testing av reisende fra UK og sekvensering av reisende derfra som kan påvirke bildet av hvor man oppdager denne varianten. Informasjon fra Danmark og Nederland som rutinemessig sekvenserer i større grad, viser imidlertid at denne varianten også finnes i andre land hos personer uten kjent tilknytning til UK, men på et lavt nivå. I Danmark er ikke risikovurderingen endret som følge av dette, og man mener at de gjeldende tiltakene er nok også overfor denne varianten⁸. Her vil vi påpeke at dagens danske tiltak er mer omfattende enn de norske, og at vi derfor ikke vet om de gjeldende norske tiltakene er nok til å holde er mer smittsomt virus under kontroll.

Sør-afrikansk variant

Denne varianten er oppdaget i Sør-Afrika i en periode med raskt økende epidemi. Den har over 40 endringer, hvorav tre endringer i det reseptorbindende domenet i S-proteinet: N501Y (som den engelske), K417N og E484K. Den har også delelesjoner i NSP6-proteinet som hos den engelske varianten. Varianten er forskjellig fra og har utviklet seg uavhengig av den engelske varianten. Sør-afrikanske myndigheter mener det er denne varianten som driver epidemien nå.

Pågående analyser

Referanselaboratoriet ved Folkehelseinstituttet gjør helgenomanalyser av virus i Norge. Så langt er 203 virus fra november og 87 virus fra desember sekvensert, og med unntak av to positive funn 27. desember viser ingen av disse de samme mutasjoner som i Storbritannia eller i Sør-Afrika, og ingen har N501Y substitusjonen alene. Mutasjonen er heller ikke sett i noen av de mer enn sekvenserte 1100 virusene fra før november. Sekvensering av prøver fra flere personer med direkte forbindelse til Storbritannia er i prosess.

⁸ https://www.ssi.dk/-/media/cdn/files/engelsk_virusvariant_231220.pdf?la=da

2. Oppsummert risikovurdering

I de følgende kapitlene vurderer vi sju risikospørsmål for å gi et grunnlag for en kunnskaps- og risikobasert strategi. Vurderingen tar utgangspunkt i dagens kunnskap og tiltak.

- **Sannsynlighet** betyr sannsynligheten for at en hendelse inntreffer, grovt vurdert i kategoriene lav, moderat og høy.
- **Konsekvens** betyr følgene av hendelsene dersom den inntreffer, grovt vurdert som liten, moderat og stor.
- **Risiko** er produktet av sannsynlighet og konsekvens, grovt vurdert som liten, moderat og stor.
- **Tiltro** er en beskrivelse av vår konfidens i kunnskapsgrunnlaget for vurderingen, grovt vurdert som liten, moderat eller stor. Der tiltroen til kunnskapsgrunnlaget er liten, konkluderer vi ikke om risiko.

Hele risikovurderingen og denne tabellen vil bli oppdatert hyppig etter hvert som mer kunnskap kommer til.

Risikospørsmål	Sannsynlighet	Konsekvens	Risiko	Tiltro	Kap.
1. Hva er risikoen for at det skal oppstå varianter av SARS-CoV-2 med endrete egenskaper innen smittsomhet, virulens eller immunitet?	Høy	Moderat / stor	Moderat / høy	Moderat	2.1, 2.1, 2.3
2. Hva er risikoen for at den engelske og den sør-afrikanske varianten er mer smittsomme?	Høy	Moderat / stor	Moderat / høy	Moderat	2.1, 2.2, 2.4
3. Hva er risikoen for at den engelske og den sør-afrikanske varianten skal spre seg til Norge?	Høy	Moderat / stor	Moderat / høy	Stor	2.1, 2.2, 2.5
4. Hva er risikoen for at den engelske og den sør-afrikanske varianten skal spre seg i Norge?	Høy	Moderat / stor	Moderat / høy	Moderat	2.1, 2.2, 2.6
5. Hva er risikoen for at den engelske og den sør-afrikanske varianten gir mer alvorlig sykdom?	Lav	Stor	Moderat	Moderat	3
6. Hva er risikoen for at testene som benyttes i Norge har lavere sensitivitet for den engelske og den sør-afrikanske varianten?	Lav	Moderat	Lav	Stor	4
7. Hva er risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere immunitet mot den engelske og den sør-afrikanske varianten?	Kan ikke konkludere ennå	Moderat	Kan ikke konkludere ennå, se tekst	Liten	5
8. Hva er risikoen for at vaksinene som benyttes eller skal benyttes i Norge gir lavere immunitet mot den engelske og den sør-afrikanske varianten?	Kan ikke konkludere ennå	Stor	Kan ikke konkludere ennå, se tekst	Liten	6

Tabell 2. Oppsummert risikovurdering om varianter av SARS-CoV-2 per 27.12.2020

2. Endringer i spredningspotensialet til SARS-CoV-2

2.1 Beskrivelse og vurdering

Virus kan gjennom ulike mekanismer få større spredningspotensial, som kan måles med reproduksjonstallet R , og med generasjonstida g . (Generasjonstida er perioden mellom infeksjonens start hos indekspasienten og infeksjonens start hos dennes sekundærtillfeller.) 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 .

Det er særlig endringer i virusets smittsomhet som kan gi det endrede viruset økt utbredelse. Det kan skje ved at viruset formerer seg raskere og gir høyere virusmengde hos verten eller ved at virusets overflate endres slik at det binder seg mer effektivt til celler hos mottakeren. Videre kan generasjonstida bli kortere.

Mer smittsomme varianter vil etter hvert dominere epidemien som følge av naturlig utvalg. Det kan se ut til at den engelske varianten formerer seg raskere og dermed har en slik seleksjonsfordel og er i ferd med å bli dominerende i deler av England. (En alternativ forklaring er at denne varianten tilfeldigvis var i et miljø med mye spredning, for eksempel i London, og dermed ble dominerende uten at den var bedre tilpasset.)

Mutasjonen N501Y og N439K gjør trolig at S-proteinet binder seg bedre til ACE2-reseptoren på menneskeceller. Dette er også vist *in vitro* med kunstig framstilte mutanter med denne mutasjonen⁹. Delesjonen som gjør at to aminosyrer i posisjon 69 og 70 faller bort, er også vist å ha sammenheng med høyere smittsomhet *in vitro*.

Modellering¹⁰ antyder at spredningspotensialet R til den engelske varianten er 0,4 til 0,5 høyere enn i villtypen, og at dette i hovedsak skyldes høyere smittsomhet, herunder kanskje noe høyere smittsomhet blant barn. Det kan også se ut til at varianten både gir høyere virusmengder i luftveiene og bedre binding til celler i luftveiene.

Modelleringen antyder videre at kortere generasjonstid ikke er en forklaring på økningen. Generasjonstida bestemmer hvor fort den eksponentielle spredningen skjer. Insidensen i generasjon g er gitt ved $I_g = R^g$ der R er reproduksjonstallet. Det betyr at ved $R = 3$ og $g = 5$ dager vil 1 tilfelle i teorien gi 6561 nye tilfeller 40 dager seinere. Dersom generasjonstida bare er 4 dager, vil det være 59 049 tilfeller 40 dager seinere. Dersom dette hadde vært årsaken, ville de samme tiltakene hatt samme effekt, men det vurderes å ikke være tilfelle med den nye varianten.

2.2 Teoretiske betraktninger

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

$$R = \beta c D x$$

⁹

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/947048/Technical_Briefing_VOC_SH_NJL2_SH2.pdf

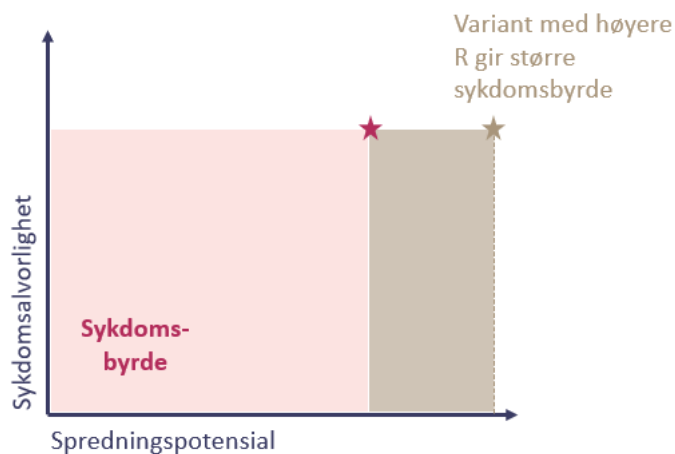
¹⁰ https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/uk-novel-variant/2020_12_23_Transmissibility_and_severity_of_VOC_202012_01_in_England.pdf

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

- Smittsomheten β kan øke ved for eksempel større virusmengde i luftveiene eller bedre binding av viruset til reseptorer i luftveiene. 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 verdt.

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 sender andelen mottakelige x .



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

2.3 Risikospørsmål 1: Hva er risikoen for at det skal oppstå varianter av SARS-CoV-2 med endrete egenskaper innen smittsomhet, virulens eller immunitet?

Viruset er nylig overført til mennesker og har kanskje ikke nådd sin beste tilpasning til mennesker. Utbredt smittsomhet gir grunnlag for flere mutasjoner. Stadig større immunitet i befolkningen som følge av gjennomgått infeksjon og vaksinasjon gir også et seleksjonspress.

Vi vurderer at det er høy sannsynlighet for at det før eller seinere oppstår varianter som har endrete egenskaper innen smittsomhet, virulens eller immunitet. Konsekvensene av dette varierer med *hvor mye mer* smittsomme variantene er. **Risikoen er dermed moderat til høy.** Vi har moderat tiltro til en slik vurdering.

2.4 Risikospørsmål 2: Hva er risikoen for at den engelske og den sør-afrikanske varianten er mer smittsomme?

De epidemiologiske og virologiske undersøkelsene samt modellering som er gjort i Storbritannia så langt, tyder ganske sterkt på at varianten der er mer smittsom og at dette sannsynligvis i hovedsak kan tilskrives endringen N501Y.

Data fra andre europeiske land er foreløpig vanskelig å tolke. Den engelske varianten er eller har vært til stede i mange land, men det er uklart i hvilken grad den har bidratt til økende spredning. I Danmark ble den første gang påvist i midten av november, og den utgjør i dag ca. 1 % av virus som sekvenseres. Det er derfor fortsatt noe usikkert om det er virusvarianten eller andre forhold som er ansvarlig for utviklingen i England, og det blir viktig å følge utviklingen også i andre land. Vi merker oss også at de norske variantene med tegn på høyere smittsomhet er blitt brakt under kontroll.

Konsekvensen av en variant med høyere smittsomhet er betydelig ved at epidemien (og dermed sykdomsbyrden) blir større og at kontrolltiltakene derfor må være sterkere.

Vi vurderer at det er høy sannsynlighet for at den engelske og den sør-afrikanske varianten er mer smittsomme. Dette kan få moderate til store konsekvenser avhengig av hvor mye mer smittsomme de er. **Risikoen er dermed moderat til høy.** Vi har moderat tiltro til en slik vurdering.

2.5 Risikospørsmål 3: Hva er risikoen for at den engelske og den sør-afrikanske varianten skal spre seg til Norge?

Disse variantene finnes allerede i flere land i Europa. Hvis det er slik at varianten utviklet seg i et land med lite virusovervåking og så ble importert til Storbritannia, kan det finnes områder i verden med enda høyere forekomst enn i England.

De to første tilfellene i Norge ble påvist 27. desember.

Vi har over tid sett at det foregår import av virus til Norge, selv med utstrakt karantene. Sannsynligheten blir enda høyere med et mer smittsomt virus. Det kreves nok betydelig strengere innreisetiltak og færre unntak dersom man sikkert skal holde variantene ute. Konsekvensene kan bli store hvis variantene importeres og får spre seg i Norge.

Vi vurderer at det er høy sannsynlighet for at den engelske og den sør-afrikanske varianten før eller seinere vil spre seg til Norge. Dette kan få moderate til store konsekvenser alt etter hvor lett den er å holde under kontroll. **Risikoen er dermed moderat til høy.** Vi har stor tiltro til en slik vurdering.

2.6 Risikospørsmål 4: Hva er risikoen for at den engelske og den sør-afrikanske varianten skal spre seg i Norge?

Selv uten tiltak vil mange smittekjeder stoppe av seg selv. Det skyldes en stor variasjon i antallet sekundærtillfeller 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.

Dersom variantene har de samme egenskapene, betyr ikke hvert importerte tilfelle en katastrofe. Mange importerte tilfeller vil også bli hindret i å spre seg ved hjelp av

karantene. Og de fleste utbrudd med disse variantene vil nok bli brakt under kontroll gjennom forsterket innsats i kommunene.

På noen måneders sikt tror vi likevel at det blir veldig vanskelig å hindre spredning av nye varianter, men det kan være mulig å forsinke dette. Konsekvensen kan bli alvorlig ved at det kreves mer effektiv testing og smittesporing og sterkere smitteverntiltak for å bremse epidemien.

Vi vurderer, gitt at deres smittsomhet faktisk er vesentlig høyere, at det er høy sannsynlighet for at den engelske og den sør-afrikanske varianten hvis de først importeres til Norge, før eller seinere vil spre seg i Norge. Dette kan få moderate eller store konsekvenser. **Risikoen er dermed høy.** Vi har moderat tiltro til en slik vurdering.

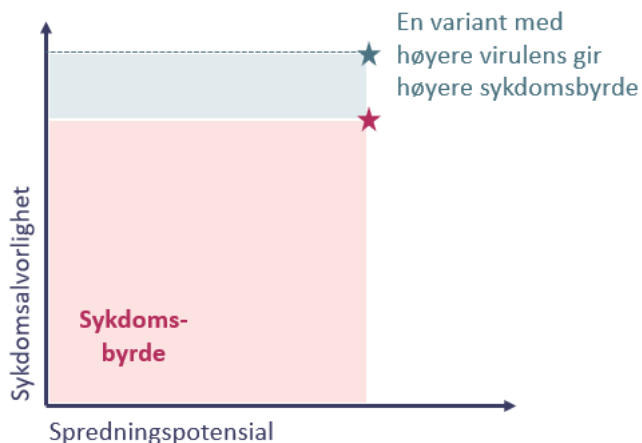
3. Endringer i virulens (sykdomsalvorlighet)

3.1 Beskrivelse og vurdering

Endringer i virus kan gi dem mer, mindre eller lik sykdomsalvorlighet. Det er foreløpig ikke holdepunkter for at den nye varianten gir annerledes sykdom.

Tidligere 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 en 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)^{11 12}, men på dette stadiet vet vi ikke om dette vil skje.

Foreløpige opplysninger fra UK tyder på at sykdomsbildet ved infeksjon med den engelske varianten er det samme som ved villtypen. Det ventes flere data neste uke.



Figur 2. En variant med høyere virulens (sykdomsalvorlighet) gir større sykdomsbyrde.

3.2 Risikospørsmål 5. Hva er risikoen for at den engelske og den sør-afrikanske varianten gir mer alvorlig sykdom?

Siden det fra UK ikke er kommet noen gode holdepunkter for at varianten gir mer alvorlig sykdom, taler mye for at sykdommen gir samme sykdomsbilde. Vurderingen for den sør-afrikanske varianten er noe mer usikker.

Vi vurderer at det er lav sannsynlighet for at den engelske og den sør-afrikanske varianten gir mer alvorlig sykdom. Dersom de gjør det, kan det få store konsekvenser. **Risikoen er dermed moderat.** Vi har moderat tiltro til en slik vurdering.

¹¹ [https://www.cell.com/trends/ecology-evolution/fulltext/S0169-5347\(15\)00049-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS016953471500049X%3Fshoall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/ecology-evolution/fulltext/S0169-5347(15)00049-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS016953471500049X%3Fshoall%3Dtrue)

¹² <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0055-5>

4. Endringer i testsensitivitet

4.1 Beskrivelse og vurdering

PCR-testene påviser en del av virusets RNA. Antigentestene påviser et antigen på virusets overflate. Antistofftestene påviser antistoffer som immunsystemet har dannet etter kontakt med viruset. Potensielt kan alle disse testene bli mindre følsomme når den genetiske koden og antigener endres.

PCR-testene

Mange PCR-tester har flere målsekvenser i virusets RNA. For at testen skal bli falskt negativ, må det altså være mutasjoner i alle målsekvensene. Generelt er PCR-testene ikke rettet mot S-genet ettersom det er kjent for å endre seg hyppigere, men mot E-, N- eller RdRp-genet. Selv om en test påviser S-genet så behøver det likevel ikke bety at analysen feiler helt, det må gjøres en vurdering av hver analysemetode. Endringene funnet i N-proteinet av UK varianten ventes heller ikke påvirke PCR testene.

UK har meldt at et kommersielt PCR-kit (ThermoFisher TaqPath COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit, ref A48067) kan benyttes for å gi mistanke om varianter med deleksjon 69/70 siden testen ikke klarer å påvise den ene av de tre målsekvensene (den i S-genet)¹³.

Antigentester

Antigentestene er gjerne rettet mot N-proteinet. UK varianten har følgende endringer i N-proteinet: D3L, R203K, G204R, S235F, men endringene ventes ikke påvirke testene, heller ikke endringer i spike proteinet vil påvirke disse testene. Norske myndigheter har kjøpt inn store mengder av to antigen-hurtigttester.

- Roche undersøker nå om deres test har dårligere evne til å oppdage de aktuelle virusvariantene.
- Abbott ventes også å undersøke om deres test har dårligere evne til å oppdage de aktuelle virusvariantene.
- Britiske myndigheter har testet begge disse mot den britiske varianten uten å finne tegn til svikt¹⁴.

Antistofftester

Antistofftestene påviser gjerne antistoffer mot N- eller S-proteinet. Det er foreløpig uklart hvor godt de aktuelle testene i Norge virker mot disse variantene.

4.2 Risikospørsmål 6. Hva er risikoen for at testene som benyttes i Norge har lavere sensitivitet for den engelske og den sør-afrikanske varianten?

Så langt er det lite som tyder på at testene har lavere følsomhet mot de aktuelle variantene. Mer kunnskap kommer i løpet av få uker. Dersom følsomheten skulle være lavere, vil man oppdage og kan forbedre testene. PCR-testene kan nokså enkelt endres, mens innkjøpte hurtigttester i verste fall kan bli verdiløse.

¹³

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/947048/Technical_Briefing_VOC_SH_NJL2_SH2.pdf

¹⁴ <https://www.gov.uk/government/publications/sars-cov-2-lateral-flow-antigen-tests-evaluation-of-vui-20201201/sars-cov-2-lateral-flow-antigen-tests-evaluation-of-vui-20201201>

Vi vurderer at det er lav sannsynlighet for at testene som benyttes i Norge har lavere sensitivitet for den engelske og den sør-afrikanske varianten. Dersom de har det, gir det moderate konsekvenser. **Risikoen er dermed lav.** Vi har høy tiltro til en slik vurdering.

5. Endringer i immunitet etter infeksjon

5.1 Beskrivelse og vurdering

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 immunsystemet gjenkjenner det like godt. Da kan mobiliseringen gå saktere, og man er mindre immun og kan kanskje bli smittet på nytt.

I den engelske varianten er det en endring i det reseptorbindende domenet på S-proteinet, mens den Sør-afrikanske varianten har tre endringer i det reseptorbindende domenet. En viktig del av immunsvaret mot SARS-CoV-2 er nettopp mot deler av S-proteinet, såkalte epitoper. Det betyr at immunforsvaret kanskje oppfatter denne varianten som et annet antigen. Det er verdt å nevne at T-cellenes bidrag til immuniteten er mindre sårbar for slike endringer i viruset. Endringer i disse viktige områdene behøver ikke bety vesentlig redusert gjenkjenning av antistoffer fra tidligere infeksjon eller vaksine, men flere slike endringer vil kunne påvirke effekt av vaksine slik at den kan bli noe mindre virksom, ikke nødvendigvis uten effekt.

Fra England meldes at man har funnet fire reinfeksjoner blant 915 tilfeller. Betydningen av dette er usikker. Det ventes flere data fra England om reinfeksjoner neste uke. Det ventes også resultater fra eksperimenter der man undersøker om sera fra pasienter som har gjennomgått sykdommen, kan nøytralisere variant-viruset.

Dersom immunitet etter infeksjon med villtypen beskytter dårligere mot infeksjon med varianten enn mot ny villtypeinfeksjon, kan det få betydning for befolkningsimmunitet. Man får da mindre drahjelp fra allerede opparbeidet befolkningsimmunitet i bekjempelsen av epidemien.

5.2 Risikospørsmål 7: Hva er risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere immunitet mot den engelske og den sør-afrikanske varianten?

Så langt er det lite data om dette spørsmålet. Flere data fra epidemiologiske studier og laboratoriestudier (virusnøytralisasjonsforsøk) ventes i løpet av få uker. 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 er foreløpig for dårlig kunnskapsgrunnlag til å vurdere sannsynligheten for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere immunitet mot den engelske og den sør-afrikanske varianten. Dersom de har det, gir det moderate konsekvenser.

6. Endringer i immunitet etter vaksinasjon

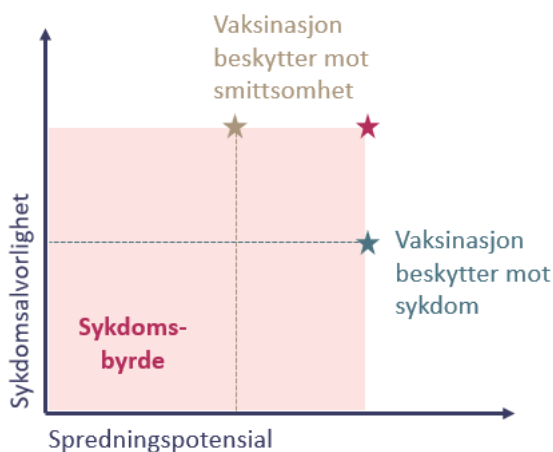
6.1 Beskrivelse og vurdering

Ved vaksinasjon etterliknes prosessen for 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) og vektorvaksinene (AstraZeneca-Oxford) injiseres en genetisk kode for et antigen. Dersom dette antigenet i mellomtida 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.

Det er fortsatt uklart om dette vil gjelde den nye varianten. Man prøver nå ut om sera fra pasienter som har vært vaksinert og dermed skal være immune, klarer å nøytralisere den nye varianten og villtypen like raskt. Myndighetene i Storbritannia sier at det foreløpig ikke er holdepunkt for at effekten av vaksinene er påvirket. Vi venter mer informasjon om dette neste uke.

6.2 Risikospørsmål 8: Hva er risikoen for at vaksinene som benyttes eller skal benyttes i Norge gir lavere immunitet mot den engelske og den sør-afrikanske varianten?

Så langt er det lite data om dette spørsmålet. Flere data fra laboratoriestudier (virusnøytralisasjonsforsøk) ventes i løpet av få uker. Dersom immuniteten er svekket, kan det få betydelige konsekvenser. De vaksinerte mister en del av sin beskyttelse. Dersom vaksinasjon egentlig beskytter også mot smitte og smittsomhet av villtypen, men ikke mot variantene, går vi glipp av en enorm nytte av vaksinasjon.



Figur 3. Den mulige vaksinasjonsnyttene på sykdomsbeskyttelse (sikker) og smittsomhet (usikker) som man går glipp av dersom variantene kan omgå vaksineimmuniteten.

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

Det er foreløpig for dårlig kunnskapsgrunnlag til å vurdere sannsynligheten for at SARS-CoV-2-vaksinasjon gir lavere immunitet mot den engelske og den sør-afrikanske varianten. Dersom de har det, gir det store konsekvenser.

8. Innspill til strategi

8.1 Utfordringen

Hovedutfordringen er at det sannsynligvis finnes i flere europeiske land og kanskje i Norge én eller flere varianter av SARS-CoV-2 med betydelig høyere spredningspotensial, altså høyere R, som følge av økt smittsomhet. Evolusjonskraften taler for at disse variantene etter hvert – altså i løpet av måneder – vil dominere epidemien. Det ser allerede ut til å skje i deler av England, Sør-Afrika og kanskje andre steder i verden.

Slike varianter vil være vanskeligere å holde under kontroll enn dagens SARS-CoV-2. Dersom vi med dagens tiltak akkurat klarer å holde epidemien under kontroll, vil det kreve enda mer å holde mer smittsomme varianter under kontroll. Vi vet ikke hvor mye mer som kreves, men erfaringen er at vi har klart å få kontroll med utbrudd med de norske variantene med økt smittsomhet.

8.2 Forslag til strategisk mål

Målet og prinsippene for regjeringens strategi bør ligge fast: epidemien skal holdes under kontroll slik at helsetjenestens kapasitet ikke overbelastes. Hvis og når disse mer smittsomme variantene kommer til landet og eventuelt får større utbredelse, vil det kreve mer å holde dem under kontroll.

Siden variantene trolig ikke er utbredt i større grad i landet, og det vil ta noe tid før de etablerer og sprer seg her, er det tid til å ta strategiske valg. Vårt råd er at man forsøker å forsinke introduksjon og spredning av variantene i Norge så lenge som mulig med tiltak som ikke har helt urimelig tiltaksbyrde. Det er minst tre grunner til dette:

- Kommunene og sykehusene kan med støtte fra Folkehelseinstituttet rekke å vaksinere flere av dem som særlig er i fare for alvorlig forløp og flere vanskelig erstattbare helsepersonell i kritiske funksjoner. Hver uke teller.
- Kommunene kan rekke å utvide kapasitet for testing og smitteoppsporing og for målrettede, kontaktreduserende tiltak.
- Sykehusene kan rekke å bygge mer lett mobiliserbar kapasitet for intensivbehandling.

8.3 Gjennomførte tiltak

Alle smitteverntiltakene, altså hygiene, testing, smitteoppsporing og kontaktreduserende tiltak, vil ha effekt også mot nye kjente og framtidige varianter av viruset.

Vi har likevel gjort følgende forbedringer for å forbedre beredskapen:

- Vi har gjort situasjonen kjent for kommunene slik at personell som jobber med testing og smittesporing der er oppmerksomme og noterer smitte fra UK på rekvisisjonen.
- Vi har orientert landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier om situasjonen.
- Vi har bedt landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier sende oss alle virus der det opplyses at pasienten er smittet i UK.

- Vi har generelt styrket overvåkingen av virus gjennom innsamling av dobbelt så mange virus fra landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier og har særlig oppmerksomhet på virus som trolig er ervervet i UK, herunder ved utvidet driftstid i jula. Vi har i analyse om lag 40 slike virus.
- Vi følger nøye utviklingen i England og har tett kontakt med helsemyndighetene der, og orienterer oss om situasjonen der og i andre land sammen med våre nordiske og europeiske søsterinstitutter.

8.4 Nye tiltak

Vi anbefaler at man inntil mer kunnskap er på plass, iverksetter flere tiltak for å begrense risikoen for import av den engelske og sør-afrikanske varianten. Tiltakene bør revurderes hyppig i tråd med risikovurderingen.

- Vi vil be kommunene og laboratoriene være særlig oppmerksomme ved testing av personer som kan være smittet utenlands slik vi tidligere har informert om testing av innreisende fra UK.
- Vi orienterer oss om hva leverandørene av tester og vaksiner og andre lands smitteverninstitutter melder om denne varianten.
- Vi vil samle inn og sekvensere virus fra pasienter som er vaksinert, men likevel blir smittet og syke.
- Vi anbefaler at det tilbys testing på dag 7 og eventuelt også på dag 1-3 for alle reisende, særlig fra UK og Sør-Afrika, med mulighet for karantenefritak ved negativ PCR-test på dag 7.
- Vi anbefaler styrket etterlevelse av karantene-reglene og informasjon om dette til alle reisende.
- Vi anbefaler at det vurderes å innføre karanteneplikt for alle som bor i samme boenhet som den som er i innreisekarantene etter reise fra UK eller Sør-Afrika.
- Vi anbefaler at det blir færre unntak fra innreisekarantene. De som må få unntak, bør følge et testregime. Man kan vurdere en generell innstramming av de aktuelle paragrafene ved å innføre: test ved ankomst, arbeidskarantene fram til negativ test tidligst tatt dag 3, fritidskarantene fram til negativ test dag 7.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Desember 2020
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no