

rapport

COVID-19-EPIDEMIEN:

Risiko ved covid-19-epidemien i
Norge i lys av framveksten av
Delta-varianten av SARS-CoV-2

Folkehelseinstituttet, 26. juli 2021

Rapport

Risiko ved covid-19-epidemien i Norge i lys av framveksten av Delta-varianten av SARS-CoV-2

Folkehelseinstituttet 26. juli 2021

Innhold

Innhold	2
Om denne rapporten	3
Hovedpunkter	4
1. Bakgrunn	5
1.1 Innledning	5
1.2 Den norske epidemien	5
1.3 Epidemien i noen andre land	6
2. Risikovurdering av Delta-varianten	9
2.1 Oppsummering	9
2.2 Risikospørsmål 1: Hva er risikoen for at Delta gir mer alvorlig sykdom hos ubeskyttede enn Alfa?	10
2.3 Risikospørsmål 2: Hva er risikoen for at Delta er mer smittsom enn Alfa?	10
2.4 Risikospørsmål 3: Hva er risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa?	12
2.5 Risikospørsmål 4: Hva er risikoen for at vaksinasjon (med mRNA-vaksiner) gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa?	13
3. Risiko ved covid-19-epidemien i Norge, august – september, 2021	17
3.1 Epidemiens spredningspotensial	17
3.2 Sykdomsalvorlighet	21
3.3 Risikovurdering for august - september	22
4. Innspill til strategi	24
4.1 Strategisk mål	24
4.2 Overvåking	24
4.3 Justering av tiltak	25
Vedlegg 1. Generelt om endringer i SARS-CoV-2	28
Endringer i virulens (sykdomsalvorlighet)	28
Endringer i spredningsevnen	29
Endringer i immunitet etter infeksjon	30
Endringer i immunitet etter vaksinasjon	31
Vedlegg 2. Delta-varianten	33
Generelt om varianter av SARS-CoV-2	33
Om Delta-varianten	34
Overvåking av varianter i Norge	36
Vedlegg 3. Flokkimmunitet	37
Bakgrunn	37
Teoretisk grunnlag om flokkimmunitet	37
Flokkimmunitet mot covid-19 i Norge?	39

Om denne rapporten

Denne rapporten inneholder Folkehelseinstituttets vurdering av risiko ved covid-19-epidemien i Norge med særlig vekt på framveksten av SARS-CoV-2-varianten B.1.617.2 eller Delta-varianten (tidligere: «den indiske varianten»). Rapporten oppdaterer og utvider rapporten fra 3. juli¹.

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 WHO², ECDC³ og Public Health England⁴.

Vi har tidligere levert følgende risikovurderinger og notater om risiko⁵:

Dato	Tittel
2020	
28. januar - 21. desember	Fjorten rapporter om risikovurdering
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.
2021	
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
28. mai	Risiko ved variant B.1.617.2 (første utgave av denne rapporten)
16. juni	Risiko ved Delta-varianten av SARS-CoV-2 – første oppdatering (andre utgave av denne rapporten)
3. juli	Risiko ved Delta-varianten av SARS-CoV-2 – andre oppdatering (tredje utgave av denne rapporten)

¹ <https://www.fhi.no/contentassets/c9e459cd7cc24991810a0d28d7803bd0/vedlegg/notat-om-risiko-ved-variant-b.1.617.2-andre-oppdatering-2021-07-03.pdf>

² <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-july-2021>

³ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-emergence-and-impact-sars-cov-2-delta-variant>

⁴

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/100539/5/23_July_2021_Risk_assessment_for_SARS-CoV-2_variant_Delta.pdf

⁵ <https://www.fhi.no/publ/2020/covid-19-epidemien-risikovurdering/>

Hovedpunkter

- Epidemien i Norge er liten, stabil og under kontroll, men det er usikkerhet om den videre utviklingen nå som Delta-varianten er blitt dominerende samtidig som samfunnet gjenåpnes. I uke 29 ligger det an til en større økning av antall påviste tilfeller fra uka før enn på flere måneder.
- Delta-varianten er nå den dominerende varianten i store deler av verden, inkludert Europa og Norge. Mange steder fører dette til en økende epidemi. Land med god vaksinasjonsdekning ser likevel ut til å klare seg godt med liten eller moderat økning i sykehusinnleggelser og dødsfall.
- Delta-varianten har større spredningsevne enn Alfa-varianten, som en konsekvens av noe økt smittsomhet og noe økt evne til å unngå immunforsvaret etter vaksinasjon og tidligere infeksjon.
- Noen utenlandske studier antyder at Delta-varianten gir økt risiko for sykehusinnleggelse sammenliknet med Alfa-varianten, men norske data tyder foreløpig ikke på en slik sammenheng her i landet, og sammenhengen gjelder uvaksinerte.
- Foreløpige data indikerer at vaksinasjon med bare én dose mRNA-vaksine ser ut til å beskytte litt mindre mot mild sykdom forårsaket av Delta (35 – 56 %) enn av Alfa (55 – 70 %), men beskyttelsen er svært god (88 %) etter to doser. Dette innebærer at vaksinasjon bidrar sterkt til å hemme spredningen av epidemien. Beskyttelsen mot alvorlig sykdom med Delta er høy etter både én (80 %) og to doser (96 %).
- Det er lite hensiktsmessig å angi noen terskel for flokkimmunitet; det er for stor usikkerhet til å lage anslag. I stedet understreker vi at all vaksinasjon *bidrar* til å holde covid-19-epidemien under kontroll i Norge. Vaksinasjon vil forbli vårt viktigste middel til å holde epidemien under kontroll.
- Folkehelseinstituttet vurderer at det er **middels sannsynlig** med en økende epidemi i landet i perioden august-september, kanskje opp mot to-tre tusen tilfeller per uke. Det er liten sannsynlighet for at epidemien i denne perioden blir så stor som tidligere bølger eller så stor at sykehusenes kapasitet trues. Økningen vil ha **liten konsekvens** på nasjonalt plan, for befolkningen, for helsetjenesten generelt og for sykehusene spesielt. Faren for overbelastning av sykehusene i denne perioden vil sannsynligvis være liten fordi færre av de smittede vil få alvorlig forløp. Kommunene må håndtere lokale utbrudd. Den samlede risikoen ved covid-19-epidemien i Norge i august-september er **liten**. Det kan komme en økning i antall tilfeller, men antallet med seinfølger og antallet alvorlige tilfeller blir fortsatt lavt slik at konsekvensene er små.
- Vaksinasjon kan erstatte mange andre tiltak, men vil neppe alene holde epidemien under kontroll. Det kan bli behov for noen avgrensede tiltak i tillegg, særlig når sesongeffekten svekkes utover høsten.
- Epidemien, og særlig virusvarianter, må overvåkes nøye de kommende månedene slik at uheldig utvikling kan oppdages så tidlig at tiltakene kan justeres. God testaktivitet i kommunene bidrar til overvåkingen.
- Kommunene må fortsatt ha beredskap for å kunne håndtere utbrudd, og sykehusene for å kunne håndtere pasienter med alvorlig forløp.

1. Bakgrunn

1.1 Innledning

Viruset som forårsaker covid-19, SARS-CoV-2, er under stadig utvikling. Varige endringer i virusets arvestoff, RNA, kan gi viruset endrede egenskaper, og dette kan ha en rekke konsekvenser for epidemien og smittevernet.

Covid-19-epidemien i Norge var ved inngangen til 2021 på retur etter en større høstbølge. Vinterens import og spredning av den mer smittsomme Alfa-varianten av SARS-CoV-2 førte til en ny oppblussing som snudde i mars. Siden har epidemien vært på retur.

I desember 2020 oppdaget man i India smittespredning med tre nye virusvarianter tilhørende B.1.617-linjen av SARS-CoV-2. Etter hvert ble det klart at undergruppa B.1.617.2 var av størst interesse⁶, og denne varianten er av WHO, ECDC, Public Health England og Folkehelseinstituttet klassifisert som en bekymringsvariant og har fått betegnelsen Delta (se vedlegg 2).

Delta-varianten har det siste halvåret tatt over som dominerende variant i store deler av verden. Den har altså enda større spredningsevne enn Alfa. Vi ser at den gir økende epidemier i flere europeiske land. Den er i løpet av juni og juli blitt den dominerende varianten av SARS-CoV-2 også i Norge.

I dette dokumentet vurderer vi sannsynligheten for økning i den norske covid-19-epidemien Norge i lys av framveksten av Delta og de mulige konsekvensene av dette.

I vedlegg 1 forklarer vi hvordan endringer i SARS-CoV-2 kan påvirke deres egenskaper og dermed epidemien. I vedlegg 2 forklarer vi hvilke endringer viruset har gjennomgått og spesielt hvilke endringer Delta-varianten har.

1.2 Den norske epidemien

Siden midten av mars til nå har antallet påviste tilfeller per uke sunket fra seks og et halvt tusen til rundt 1200, en reduksjon på 82 %. Det reelle antallet er høyere ettersom rundt fire av ti tilfeller antas ikke å bli diagnostisert⁷. Det er unge i alderen 13 – 39 som dominerer statistikken, og det er svært få tilfeller blant personer over 60 år.

I samme periode har antallet innleggelser per uke sunket fra 227 på toppen til rundt 20 i hver av ukene 23 – 29, en nedgang på 91 %. Så å si alle innlagte er mellom 18 og 65 år. Antall ukentlige dødsfall er gått ned fra 23 på toppen i mars til 0 – 2 per uke i sommer.

Epidemien består av lokale utbrudd spredt over hele landet pluss sporadiske tilfeller mange steder. Slike utbrudd varer gjerne to – fire uker før kommunen har fått kontroll.

Delta-varianten har nå erstattet Alfa-varianten som den dominerende varianten, men skiftet skjedde saktere enn da Alfa tok over i vinter. Forskjell i årstid, reisetiltak og vaksinasjonsdekning i befolkningen da de to variantene begynte å spre seg kan ha bremsert mer for Delta nå enn for Alfa den gang. Overgangen til Delta-dominans har skjedd først i Viken og Oslo, mens Alfa har beholdt dominans lenger i enkelte andre deler av landet.

⁶ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.02.21258076v1.full.pdf>

⁷ <https://www.fhi.no/globalassets/national-regional-model-14.07.21.pdf>

Dreiningen fra Alfa mot Delta kommer ikke bare av oppsving i tilfeller med Delta; nedgang for Alfa bidrar også kraftig.

Uke	Antall analyserte prøver	Andel av meldte tilfeller	Alfa		Delta	
			Antall påviste	Andel av analyserte	Antall påviste	Andel av analyserte
2021-24	959	77 %	774	81 %	103	11 %
2021-25	921	72 %	672	73 %	105	11 %
2021-26	846	65 %	526	62 %	217	26 %
2021-27	728	62 %	306	42 %	350	48 %
2021-28	372	32 %	102	27 %	215	58 %

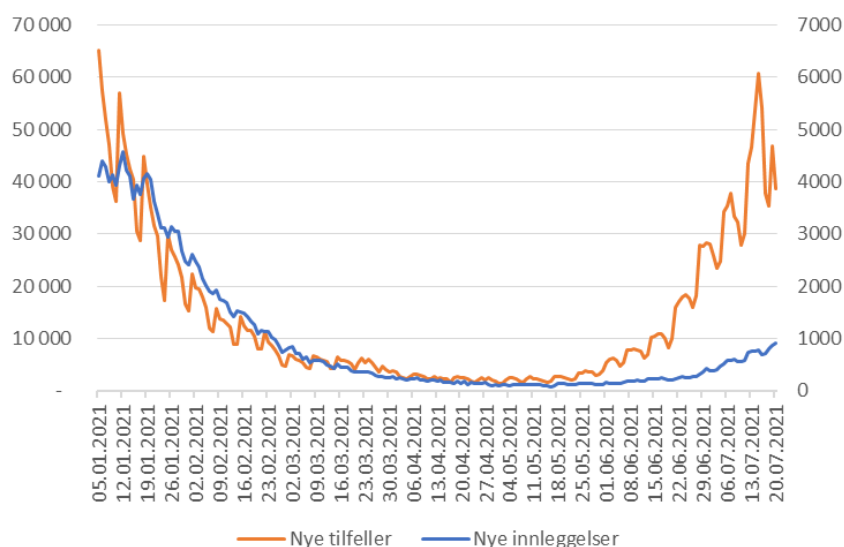
Tabell 1. Påviste varianter etter prøvetakingsuke. (Tallene for de seneste ukene vil bli justert etter hvert som analyseresultater kommer inn i MSIS-laboratoriedatabasen.)

De siste ukene har vi sett en nedgang i andelen av Alfa blant de analyserte virusene fra over 90 % til ca. 30 %. Samtidig øker andelen Delta. Det påvises svært lite andre varianter, så det som mangler opp til 100 %, er virus som screeningstestene ikke har kunnet variantbestemme sikkert. De aller fleste av disse vil sannsynligvis også være enten Alfa eller Delta. I Norge har vi per uke 28 påvist 1226 tilfeller av Delta. Se ukerapporter og vedlegg 2 for flere detaljer om overvåkingen av virusvarianter i Norge.

1.3 Epidemien i noen andre land

Delta er i ferd med å erstatte Alfa som den dominerende varianten i en rekke land. En rekke forhold, som demografi, epidemiens størrelse, vaksinasjonsdekning, vaksinasjonstype og internasjonal mobilitet gjør at denne endringen av dominerende variant skjer med ulik hastighet. Det meste tyder på at Delta vil utkonkurrere Alfa alle steder. Globalt er det kun i Sør-Amerika at Delta ikke viser klare tegn på å overta; her er det fortsatt Gamma- og Lambda-variantene som dominerer⁸.

United Kingdom



Figur 1. Daglig antall nye påviste tilfeller og nye innleggelses mellom 4. januar og 20. juli i UK.

⁸ <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>

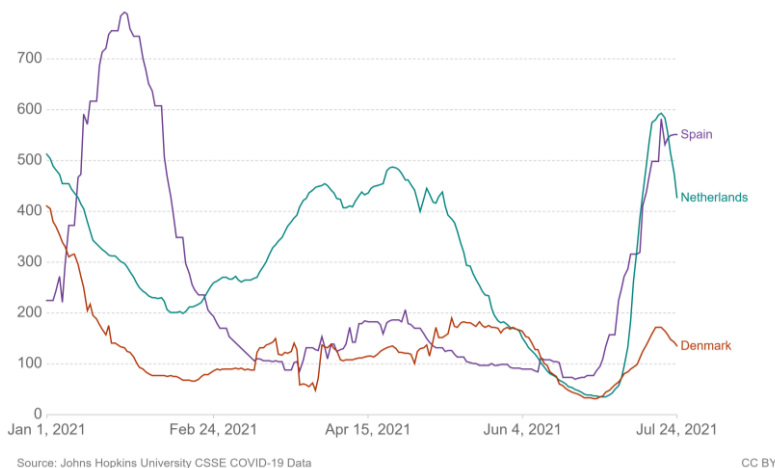
Delta-varianten dominerte i UK allerede fra mai og forårsaket en ny bølge av epidemien med start i slutten av mai. Samtidig fortsatte den nasjonale gjenåpningen med heving av alle restriksjoner fra 19. juli. Det kan se ut til at bølgen nådde toppen med seksti tusen nye påviste tilfeller den 15. juli (mot åtti tusen nye på topp under forrige bølge i romjula), men det er nok litt for tidlig å konkludere om utviklingen videre etter gjenåpningen 19. juli.

Antallet daglige innleggelser har foreløpig nådd over ni hundre (mot fire og et halvt tusen på topp medio januar). Det ser ut til at andelen innlagte blant tilfeller er sunket fra over 10 % (overlappende linjer i figuren) i vinter til ned rundt 1 – 2 % i juni og juli. Dette kan skyldes mer utstrakt testing og påvisning av tilfeller nå, mindre risiko for alvorlig forløp blant dem som smittes nå siden de er vaksinert (eller siden vaksinerte eldre ikke en gang er smittet), eller en kombinasjon av disse.

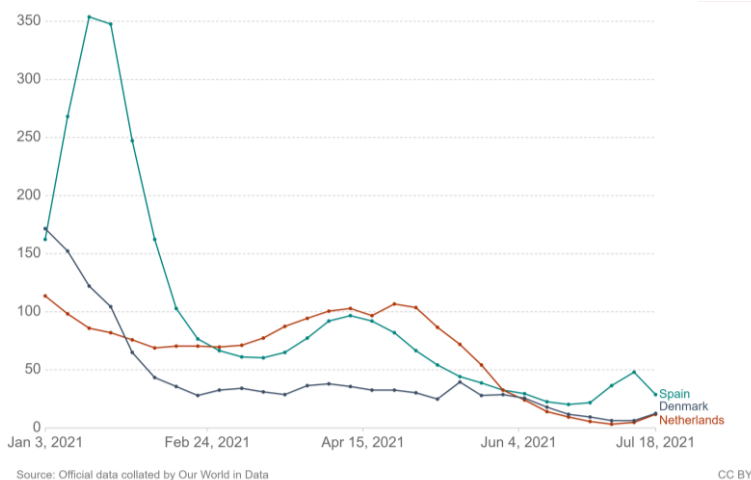
I UK har 88 % av voksne fått første dose og 70 % andre dose⁹.

Danmark, Nederland og Spania

I disse landene har andelen Delta gått fra null til nær 100 % i løpet av juni og juli. Samtidig har landene opplevd en ny bølge, men av varierende størrelse (se figur 2).



Figur 2. Antall nye tilfeller per 100 000 innbyggere (rullerende sjudagers gjennomsnitt) i Danmark, Nederland og Spania i 2021. Kilde: Our World In Data.



Figur 3. Antall nye innleggelser per million innbyggere per uke i Danmark, Nederland og Spania i 2021. Kilde: Our World In Data.

⁹ <https://coronavirus.data.gov.uk/>

Hyppigheten av nye innleggelser har også variert, men ikke så tidlig og tydelig som antall tilfeller. Hyppigheten er uansett, iallfall til nå, betydelig lavere enn i vinter (se figur 3).

De tre landene har omtrent samme vaksinasjonsdekning: I Nederland har 84 % av voksne fått første dose og 59 % andre dose¹⁰. I Danmark har 84 % av voksne fått første dose og 61 % andre dose. I Spania har 77 % av voksne fått første dose og 61 % andre dose. (Til sammenlikning er tallene 79 % og 41 % i Norge.)

I alle landene er det aldersgruppa 15 – 24 år som klart dominerer epidemien.

Tolkning

Det kan se ut til at Delta-varianten i de fleste land i kombinasjon med gjenåpning av samfunnet, også i land med høy vaksinasjonsdekning, gir en økning av epidemien blant ungdom og unge voksne. Dette er ei gruppe som i større grad ennå er uvaksinert. Det er også ei gruppe som er lite utsatt for alvorlig forløp og sykehusinnleggelser. Eldre og syke er i stor grad beskyttet mot smitte og iallfall mot alvorlig forløp gjennom vaksinasjon.

Vi ser en tydelig forskjell mellom Danmark, som et land som alltid har hatt god kontroll på epidemien, og eksemplene Nederland, Spania og UK, som er land som har hatt svært store bølger før. Den danske økningen har vært beskjeden. Det kan bety at det er fullt mulig å beholde kontrollen med epidemien gjennom en gjenåpning selv om Delta-varianten dominerer.

¹⁰ <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#national-ref-tab>

2. Risikovurdering av Delta-varianten

2.1 Oppsummering

I de følgende delkapitlene vurderer vi fire risikospørsmål for å gi et grunnlag for den generelle risikovurderingen om epidemien i Norge, se kapittel 3. 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.

Ettersom Delta-varianten allerede er dominerende variant i Norge, vurderer vi ikke lenger spørsmålene om risiko for spredning *til* og *i* Norge spesielt.

Risikospørsmål om Delta-varianten	Sannsynlighet	Omfang eller størrelse	Konsekvens	Risiko	Tiltro til vurderingen
1. Hva er risikoen for at Delta gir mer alvorlig sykdom hos ubeskyttede enn Alfa?	Middels	Middels	Liten til middels	Middels	Middels
2. Hva er risikoen for at Delta er mer smittsom enn Alfa?	Middels til stor	Middels til stor	Middels	Middels til stor	Stor
3. Hva er risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa?	Middels	Liten	Liten	Middels	Middels
4a. Hva er risikoen for at én dose mRNA-vaksine gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa?	Mild sykdom	Middels	Liten til middels	Middels	Middels
	Alvorlig sykdom	Liten	Middels	Liten	Liten
4b. Hva er risikoen for at to doser mRNA-vaksine gir lavere beskyttelse mot mild eller alvorlig sykdom med Delta enn mot Alfa?	Liten	Liten	Liten	Liten	Stor

Tabell 2. Oppsummert risikovurdering om Delta-varianten per 26.7.2021. Grønn tekst indikerer forbedring fra vurderingen 3.7.2021 mens rød tekst indikerer forverring.

2.2 Risikospørsmål 1: Hva er risikoen for at Delta gir mer alvorlig sykdom hos ubeskyttede enn Alfa?

Foreløpige data fra England tyder på at Delta gir mer alvorlig forløp av SARS-CoV-2 enn Alfa blant uvaksinerte¹¹. I en analyse var sannsynligheten for sykehusinnleggelse innen 14 dager etter positiv test 2,26 (95 % konfidensintervall 1,32 – 3,89) ganger så høy for Delta som for Alfa. I en liknende analyse fra Skottland¹² var økningen 1,85 (1,39 – 2,47) ganger. Også fra Singapore¹³ og Canada¹⁴ er det kommet indikasjoner på økt alvorlighet av sykdom forårsaket av Delta.

Det er fortsatt usikkerhet knyttet til disse funnene. Det er mulig at det finnes andre faktorer man ikke har kunnet kontrollere for. En liten økning av alvorlighet kan få betydning, særlig hvis det er stor smittespredning.

Forekomsten av alvorlig sykdom med infeksjon med Delta-varianten er lav i Norge. I ukene 15 – 27 hadde 18 av 689 (2,6 %) registrerte Delta-tilfeller behov for sykehusinnleggelse. I motsetning til funnene fra andre land ovenfor, tyder foreløpige analyser av norske data ikke på økt risiko for innleggelse i sykehus med covid-19 som hovedårsak blant personer smittet med Delta-varianten sammenlignet med Alfa; relativ risiko 1,26 (95 % konfidensintervall 0,80 – 1,99). Analysen er justert for alder, kjønn, prøvedato, fødeland og risikofaktorer, og vil oppdateres ukentlig.

Risikoen for at Delta gir mer alvorlig sykdom enn Alfa hos ubeskyttede vurderes som **middels**.

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

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

2.3 Risikospørsmål 2: Hva er risikoen for at Delta er mer smittsom enn Alfa?

Det er vanskelig å måle smittsomhet direkte. Ideelt sett bør man måle smittsomhet i en immunologisk naiv befolkning for å kunne skille effekten fra ulikheter i immunitet og immunevasjon i befolkningen.

Et indirekte mål er sekundær angrepsrate (SAR), altså andelen av nærkontakter som blir smittet. Fra England meldes det at SAR for den tidligere dominerende varianten, altså Alfa, er 10,2 % (10, % - 10,3 %) mens den for Delta er 11,0 % (10,9 % - 11,1 %). I husstandene var SAR henholdsvis 5,6 % (5,5 % - 5,8 %) og 5,8 % (5,6 % - 5,9 %)¹⁵.

Dette indikerer omtrent samme økt smittsomhet for Delta som Alfa, men tallene er fortsatt ikke korrigert for vaksinasjonsstatus eller tidligere gjennomgått infeksjon. Tallene for SAR for Delta har sunket noe fra tidligere rapporter, noe som kan tyde på at den initiale store forskjellen var delvis forårsaket av lavere vaksinasjonsdekning i enkelte områder eller grupper der Delta hadde fått stor spredning. For eksempel kan den store initiale økningen av denne varianten i England skyldes en voldsom økning i import til indiske familier (da

¹¹

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/100551/7/Technical_Briefing_19.pdf

¹² [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)

¹³ https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3861566&s=09

¹⁴ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21260050v2.full.pdf>

¹⁵

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/100551/7/Technical_Briefing_19.pdf

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 en kase-kontrollstudie sammenliknet forskere i England virusvariant hos indekspasienter som hadde smittet noen i husstanden med virusvariant hos indekspasienter som ikke hadde smittet noen i husstanden. De fant at 5,8 % av indekspasientene som hadde smittet andre mot 4,2 % som ikke hadde smittet andre, var smittet med Delta¹⁶. Kontrollert for alder, kjønn, etnisitet, vaksinasjonsstatus og et mål for sosioøkonomiske forhold hadde pasienter med Delta 1,64 høyere (1,26 – 2,31) odds for å smitte andre enn det pasienter med Alfa hadde.

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 2.4 og 2.5 for drøfting av immunevasjon.)

Vårt engelske søsterinstitutt Public Health England melder også at varianten har endrete vekstegenskaper *in vitro*. De konkluderer at Delta er mer smittsom enn Alfa¹⁷. Liknende *in vitro*-funn er blitt vist i en biologisk lungevevmodell. Her hadde Delta en større spredningsevne enn Alfa som følge av økt replikasjon, invadering av celler og immunevasjon¹⁸.

Public Health England rapporterer om noe høyere virusmengde i prøver med Delta enn for tidligere varianter, korrigert for symptomdebut¹⁹.

En studie fra Singapore tyder på at Delta har samme serieintervall som andre varianter²⁰. Serieintervallet er tida fra indekspasientens symptomstart til symptomstart hos smittekontakten (og regnes som en tilnærming til generasjonstida, som er tida mellom indekspasientens infeksjonsstart og smittekontaktens infeksjonsstart). Inkubasjonstida for Delta ser ut til å være den samme som for Alfa, med median fire dager²¹. Dermed kan ikke en slik endring forklare den raske spredningen av Delta. En annen studie fra Singapore antyder at Delta-smittede er smittsomme lenger enn Alfa-smittede²².

Analysen fra en rekke land tyder på at Delta har et høyere reproduksjonstall, kanskje om lag 50 % høyere enn Alfa²³.

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

¹⁶ <https://khub.net/documents/135939561/405676950/Increased+Household+Transmission+of+COVID-19+Cases+-+national+case+study.pdf/7f7764fb-ecb0-da31-77b3-b1a8ef7be9aa>

¹⁷

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/100539/5/23_July_2021_Risk_assessment_for_SARS-CoV-2_variant_Delta.pdf

¹⁸ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.08.443253v4.full>

¹⁹

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/997418/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_17.pdf

²⁰ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.04.21258205v1.full.pdf>

²¹

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993198/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing.pdf

²² https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3861566&s=09

²³ <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509>

derfor må være sterkere. Konsekvensen vil også avhenge av graden av beskyttelse vaksinasjon gir mot smitte (og smittespredning) og mot alvorlig sykdom.

Risikoen for at variant Delta er mer smittsom enn Alfa er **middels til stor**.

- Det er middels til stor sannsynlighet for at Delta er mer smittsom enn Alfa.
- Størrelsen på denne forskjellen er middels til stor.
- Konsekvensen vil i så fall være middels.

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

2.4 Risikospørsmål 3: Hva er risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa?

Så langt er det lite kunnskap om dette spørsmålet. Noen epidemiologiske studier og laboratoriestudier foreligger, men stadig flere med gjennomgått infeksjon blir nå vaksinert, slik at nyere epidemiologiske data blir vanskeligere å tolke.

Sera fra pasienter som har gjennomgått villtype-infeksjon nøytraliserer levende Delta-virus og tilsvarende pseudovirus litt dårligere²⁴, og dette bekreftes i flere studier²⁵.

Nye epidemiologiske tall fra UK kan tyde på at Delta har en noe større evne til å smitte personer med gjennomgått infeksjon i forhold til Alfa når det er gått mer enn 6 måneder siden forrige infeksjon²⁶.

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 annen variant beskytter dårligere mot infeksjon med Delta, 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 andre varianter.

Risikoen for at gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa er **middels**.

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

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

²⁴

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/996699/25_June_2021_Risk_assessment_for_SARS-CoV-2_variant_DELTA.pdf

²⁵ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.23.441101v1>,
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.04.442663v1.full>,
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.26.445838v1>,
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.449914v1.full.pdf>

²⁶

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005517/Technical_Briefing_19.pdf

2.5 Risikospørsmål 4: Hva er risikoen for at vaksinasjon (med mRNA-vaksiner) gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa?

mRNA-vaksinene og virusvektorvaksinene er basert på S-proteinet. Av andre koronavaksiner som er under utvikling er det foreløpig kun inaktiverede vaksiner og levende, svekkede vaksiner som bruker hele viruset og dermed inkluderer flere virusproteiner. Omtalen nedenfor dreier seg i hovedsak om mRNA-vaksiner ettersom det bare er de som nå benyttes i Norge.

Bakgrunn om immunitet

Vaksiner induserer en polyklonal antistoffrespons, dvs. at det dannes mange ulike antistoffer som gjenkjenner 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 potensielt vil kunne medføre en redusert effekt av S-protein-baserte vaksiner. Slike endringer er vist i flere virusvarianter. Også andre endringer, som visse delesjoner i N-terminalen på S-proteinet, ser ut til å ha innvirkning på antistoffgjenkjennelse.

Vaksinasjon induserer 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 indusert 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.

Nøytralisasjon

I flere *in vitro*-studier med sera fra vaksinerte, har man kunnet vise en redusert nøytralisasjon mot enkelte varianter og mutasjoner. Samtidig gir to doser mRNA-vaksinene så høye nivåer av nøytraliserende antistoffer at det i de fleste tilfeller vil være tilstrekkelig for å nøytralisere alle kjente virusvarianter av bekymring til tross for en redusert effekt²⁷.

Mutasjonen L452R er kjent fra før, da denne forekommer i de to «California-variantene» av SARS-CoV-2, som er definert som bekymringsvarianter i USA. Den er også assosiert med redusert effekt av nøytraliserende antistoff, både monoklonale antistoff, vaksinesera og rekonvalesentsera.

²⁷ <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03693-y>

Flere laboratoriestudier, også ved FHI, tyder på at sera fra personer som er vaksinert nøytraliserer Delta noe dårligere enn Wuhan-viruset eller Alfa²⁸. Også Public Health England melder om redusert nøytralisasjon av Delta for sera fra vaksinerte²⁹.

Infeksjoner etter gjennomgått vaksinasjon

Fra England meldes det nå om en lett økning av PCR-positive deltakere i en stor kohortstudie av helsepersonell (hvorav 96 % er vaksinert; av dem 95 % med Comirnaty) som screenes med PCR hver annen uke³⁰. Imidlertid bemerkes det at forekomsten av PCR positivitet fortsatt er lav og at det ikke rapporteres om noen alvorlige gjennombrudds-infeksjoner.

Forekomsten av infeksjoner blant vaksinerte i Norge er også svært lav, og ingen av dem har hatt behov for sykehusinnleggelse.³¹ Tilsvarende lave tall rapporteres fra Canada.³²

Dette tyder på at infeksjoner hos vaksinerte, i likhet med reinfeksjoner, i større grad er milde eller asymptomatiske, selv om det kan forekomme alvorlig sykdom blant vaksinerte. Det er foreløpig noe begrensede data om videre smitte fra Delta-smittede sammenliknet med Alfa-smittede. Det er likevel stadig tydeligere at vaksinerte smittet med det opprinnelige Wuhan-viruset eller Alfa-virus i mindre grad enn uvaksinerte smitter videre³³³⁴³⁵. Det skyldes at vaksinerte har lavere virusmengde og trolig kvitter seg med viruset raskere³⁶³⁷³⁸³⁹. Vi antar at det samme gjelder også for Delta-smittede vaksinerte.

Sykdom

Kolleger fra vårt søsterinstitutt i England har fortløpende undersøkt beskyttelsen etter vaksinasjon med AstraZeneca-vaksine (Vaxzevria) og BioNTech-Pfizer-vaksine (Comirnaty) mot symptomatisk infeksjon (sykdom) og sykehusinnleggelse⁴⁰. De finner at etter første dose med Comirnaty er beskyttelsen mot sykdom forårsaket av Alfa 48 % (42 % - 53 %) og av Delta 36 % (23 % - 47 %). Etter to doser var beskyttelsen mot Alfa 94 % (92 % - 95 %) og mot Delta 88 % (85 % - 90 %).

²⁸ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.23.441101v1>,
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.04.442663v1.full>,
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.26.445838v1>,
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.449914v1.full.pdf>
[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00755-8](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00755-8)
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01290-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01290-3/fulltext)

²⁹ https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993198/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing.pdf

³⁰ https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/997418/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_17.pdf

³¹ <https://www.fhi.no/contentassets/8a971e7b0a3c4a06bdbf381ab52e6157/ukerapport-uke-27-05.07---11.07.21.pdf>

³² <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/covid-19-epi-confirmed-cases-post-vaccination.pdf?la=en>

³³ <https://khub.net/documents/135939561/390853656/Impact+of+vaccination+on+household+transmission+of+SARS-COV-2+in+England.pdf/35bf4bb1-6ade-d3eb-a39e-9c9b25a8122a?t=1619601878136>

³⁴ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253275v1>

³⁵ <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/05/28/2021.05.27.21257896.full.pdf>

³⁶ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253275v1>

³⁷

https://d197for5662m48.cloudfront.net/documents/publicationstatus/58516/preprint_pdf/57fc48596954c34c20b579f8aca0383.pdf

³⁸ <https://europepmc.org/article/PPR/PPR279371>

³⁹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.06.21251283v1.full.pdf>

⁴⁰ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108891>

En tidligere studie fra Skottland viste 33 % (15 % - 47 %) beskyttelse av én dose Pfizer-BioNTech-vaksine mot sykdom forårsaket av Delta og 83 % (78 % - 87 %) etter to doser⁴¹. Dette er i samme størrelsesorden som beskyttelsen mot Alfa, med henholdsvis 27 % (13 % - 39 %) og 92 % (88 % - 94 %).

Canada har kommet langt i å vaksinere befolkningen, og har benyttet fire måneders intervall mellom dosene for alle koronavaksiner. Beskyttelse mot symptomatisk infeksjon med Delta etter første dose mRNA-vaksine angis å være høyere enn det rapportert for BioNTech-Pfizer- og AstraZeneca-vaksinene samlet i Storbritannia. Etter første dose var beskyttelsen i Canada 56 % (45 %-64 %) for BioNTech-Pfizer-vaksinen og 72 % (57 % - 82 %) for Moderna-vaksinen⁴². Estimaten for beskyttelse etter andre dose tilsvarer det observert i Storbritannia.

Fra Israel er det i en pressemelding fra helseministeriet rapportert om redusert beskyttelse mot symptomatisk infeksjon med Delta-varianten også etter to doser. Resultatene er så vidt vi kan se, ikke publisert, og de foreløpige opplysningene er blitt kraftig kritisert av fagpersoner i både Israel og andre land.

Reell effekt etter første dose kan være noe høyere enn estimert i studiene fra England og Skottland da tidligere data fra flere land for vaksinens effekt mot Alfa er noe høyere enn det rapportert her. Forskjellen kan blant annet skyldes at de seneste studiene ikke har data på alle som tidligere har gjennomgått infeksjon (ikke målt antistoffer) noe som vil kunne redusere den målte effekten. Beskyttelse mot symptomatisk infeksjon med Alfa har tidligere vært angitt til 60-80 % etter første dose^{43 44} og 80-95 % etter andre dose Pfizer-BioNTech-vaksine⁴⁵. For AstraZeneca-vaksinene er beskyttelsen mot symptomatisk infeksjon tidligere rapportert å være rundt 50-70 % etter første dose⁴⁶.

Det ser ut til at vaksineeffekten mot symptomatisk sykdom med Delta kan være noe dårligere enn mot Alfa og noe bedre enn mot Beta. Dette passer godt med funn fra prekliniske nøytralisasjonsstudier. Foreløpig kjenner vi ikke til noen studier på vaksinens effekt på asymptomatisk infeksjon og smittsomhet med Delta.

Alvorlig sykdom

Vaksineeffekt mot alvorlig sykdom er høyst sannsynlig betydelig høyere enn det som rapporteres som estimert effekt mot symptomatisk sykdom. Generelt vil T-celleresponsen som oppnås etter vaksinasjon sannsynligvis beskytte godt mot alvorlig sykdom uansett variant⁴⁷. Denne responsen er mindre påvirket av små endringer i S-proteinet.

Foreløpige analyser fra England viser at beskyttelse mot Delta-infeksjon som fører til sykehusinnleggelse er rundt 80 % (69 % - 88 %) etter første dose og 96 % (91 % - 98 %)

⁴¹ [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)

⁴² <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v2>

⁴³ Pritchard et al 2021

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

⁴⁴ Lopez Bernal et al 2021

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

⁴⁵ Pritchard et al 2021

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

⁴⁶ Pritchard et al 2021

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

⁴⁷ <https://www.researchsquare.com/article/rs-226857/v1> og

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.27.433180v1> og

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124721000413> og [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(21\)00204-4](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(21)00204-4)

etter andre dose⁴⁸. Resultatene tilsvarer det observert for Alfa. En tilsvarende studie fra Skottland har tidligere vist at beskyttelsen mot Delta-infeksjon som fører til sykehusinnleggelse var om lag 80 % etter første dose og om lag 95 % etter andre dose⁴⁹. Minst like god beskyttelse etter første dose mRNA-vaksine (BioNTech-Pfizer og Moderna) rapporteres også fra Canada⁵⁰. Funnene tyder på at beskyttelse mot mer alvorlig sykdom med Delta er svært god om lag tre uker etter første dose.

Konsekvenser

Konsekvensene av eventuell lavere vaksinebeskyttelse kan være:

- De vaksinerte vil i så fall 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 infeksjon. Denne konsekvensen får mindre betydning dag for dag etter hvert som færre personer har fått bare én dose.
- Vaksinerte vil i så fall kunne smitte videre mer enn de gjorde med villtypen eller tidligere varianter. Da mister vi noe av vaksinegevinsten som ligger i begrensning av smittespredning.
- Det er stadig tydeligere at den vaksineinduserte beskyttelsen er bevart mot alvorlig sykdom og død forårsaket av Delta allerede etter første dose på et nivå tilnærmet lik beskyttelsen mot Alfa.

Risikoen for at fullvaksinasjon gir lavere beskyttelse mot mild eller alvorlig sykdom av Delta enn av Alfa er **liten**.

- Det er liten sannsynlighet for at fullvaksinasjon gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa.
- Størrelsen på reduksjonen er liten.
- Konsekvensen vil være liten.

Vi har stor tiltro til en slik vurdering.

Risikoen for at delvaksinasjon (én dose) gir lavere beskyttelse mot *mild* sykdom av Delta enn av Alfa er **middels**.

- Det er middels sannsynlighet for at delvaksinasjon gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa.
- Størrelsen på reduksjonen er liten til middels.
- Konsekvensen vil være middels.

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

Risikoen for at delvaksinasjon (én dose) gir lavere beskyttelse mot alvorlig sykdom av Delta enn av Alfa er **liten**.

- Det er liten sannsynlighet for at delvaksinasjon gir lavere beskyttelse mot Delta enn mot Alfa.
- Størrelsen på reduksjonen er middels.
- Konsekvensen vil være liten.

Vi har stor tiltro til en slik vurdering.

⁴⁸

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/100508/5/Vaccine_surveillance_report_-_week_29.pdf

⁴⁹ [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)

⁵⁰ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v2>

3. Risiko ved covid-19-epidemien i Norge, august – september, 2021

Vi vurderer her risikoen ved covid-19-epidemien i Norge for de neste to månedene i lys av framveksten av Delta-varianten. Vi vurderer sannsynligheten for at epidemien skal øke og konsekvensene av en eventuell økning.

3.1 Epidemiens spredningspotensial

Grunnlaget

Virusets spredningsevne kan uttrykkes ved det effektive reproduksjonstallet R_e som uttrykker antallet nye tilfeller som en gjennomsnittlig smittet person gir opphav til. Dersom R_e er lavere enn 1, minsker epidemiens størrelse. Tallet har siden april ligget under eller like over 1, og epidemien er blitt stadig mindre.

Økningen eller minskningen av epidemien er eksponentiell der antallet nye tilfeller i en generasjon (eller ledd) er gitt ved R_e^{gen} slik at ved R_e på 3 vil en gjennomsnittlig smittet person ha ført til 81 nye pasienter fire ledd senere.

Det effektive reproduksjonstallet er produktet av smittsomhet β , kontakthypighet c , varighet av smittsom periode D og andel mottakelige i befolkningen x .

$$R_e = \beta c D x$$

Utviklingen i de fire faktorene bestemmer dermed om epidemien skal øke de nærmeste ukene. Det blir en balanse mellom forhold som fremmer smittespredning og forhold som hemmer smittespredning:

Forhold som hemmer smittespredning	Forhold som fremmer smittespredning
Oppdaging og isolering av smitteførende personer gjennom testing, isolering, smittesporing og karantene. → Minsker kontakthypighet - c .	Økt kontakthypighet i befolkningen som følge av lettelse i restriksjoner og som følge av tiltakstrøtthet. → Øker kontakthypigheten - c .
Sesongeffekter, både biologiske og atferdsmessige. → Minsker smittsomhet - β .	Økt reising og dermed frakt av virus inn i landet og rundt i landet. → Øker kontakthypigheten - c .
Økende immunitet i befolkningen gjennom vaksinasjon. → Minsker andelen mottakelige - D .	Delta-variantens økte spredningsevne. → Øker smittsomhet - β . → Øker andelen mottakelige - D .

Tabell 3. Viktige forhold som påvirker epidemiens utvikling.

Nedenfor vurderer vi nærmere hvordan disse forholdene vil utvikle seg i månedene august og september.

Isolering av smitteførende personer

Et hovedtiltak mot epidemien er å hindre smitteførende personer i å ha smittefarlig kontakt med andre. Det forutsetter at man finner de smittede så tidlig som mulig etter at de er blitt smittet, altså før de blir smittsomme etter ei latenstid på to-fire dager. De smittede kan finnes gjennom testing av personer med symptomer. Problemet er at symptomene kommer først en dag eller to etter at smittsomheten begynte. I tillegg er det en del av pasientene som aldri får symptomer eller bare milde symptomer som ikke fører dem til testing. Derfor er målrettet testing etter risiko, for eksempel utenlandsopphold eller direkte eksponering for smittede, et viktig tillegg.

Gjennom smitteoppsporing finner man eksponerte og kan teste dem og eventuelt også holde dem i karantene slik at de ikke smitter noen dersom det skulle vise seg at de faktisk er smittet.

Kommunene har et godt apparat for testing, isolering, smitteoppsporing og karantene (TISK). Dette er fortsatt kjernen i smittevernet mot covid-19-epidemien. Etter hvert som en stadig større andel av befolkningen er vaksinert, kan forenklinger av smitteoppsporing og karantene bli aktuelt.

Mange kommuner har brakt Delta-utbrudd under kontroll, hovedsakelig med TISK. Arbeidet er blitt litt mer krevende de siste ukene siden hver indekspasient nå gjerne har flere nærkontakter enn indekspasientene hadde i vinter og vår. På den annen side er de fleste av disse nærkontaktene allerede vaksinert og trenger ikke karantene. Utstrakt immunitet i befolkningen gjør at utbrudd lettere bringes under kontroll og at få blir alvorlig syke. Det er antakelig mindre forholdsmessig nå å opprettholde et såpass inngripende tiltak som streng karantene for alle nærkontakter.

Testingsomfanget har ligget nokså jevnt mellom 130 000 og 150 000 testede per uke siden april, men en økende andel av testene er nå antigenhurtigtester. I uke 27 ble 163 019 personer testet (opp 15 % fra uka før) og 0,72 % var positive.

Vår vurdering er at TISK-opplegget fortsatt er effektivt og vil forbli effektivt de neste par månedene, men at det kan trenge justering av karanteneregimet for nærkontakter.

Sesong

Viruset smitter sannsynligvis dårligere i varm og fuktig luft og utendørs under påvirkning av sollyset, altså sommervær. Sesongeffekten øker ved at en større andel av kontakt mellom mennesker skjer utendørs om sommeren. Kanskje betyr sommeren så mye som 40 – 50 % reduksjon i det effektive reproduksjonstallet.

Høsten 2020 økte antall tilfeller og innleggelser litt i september, men betydelig i oktober. Epidemien da kan ha vært delvis drevet fram av sesongeffekter.

Vår vurdering er at mesteparten av den positive sesongeffekten vil vedvare i august og trolig i september også.

Vaksinasjon

Vaksinasjonsprogrammet går raskt framover, og oppslutningen er svært høy (se tabell xx). Hver uke settes to-tre hundre tusen doser. Vaksinasjon beskytter rundt 90 % beskyttelse mot både mild og alvorlig sykdom, og det er også god beskyttelse mot videre smitte. En ekstra effekt av vaksinasjon er derfor hemmingen av epidemiens spredning. Vaksinasjon av unge voksne med stort kontaktnett er særlig nyttig i den sammenheng.

Det er imidlertid lite hensiktsmessig å angi noen terskel for flokkimmunitet; det er for stor usikkerhet (se vedlegg 3). I stedet understreker vi at *all* vaksinasjon bidrar til å holde covid-19-epidemien under kontroll i Norge. Vaksinasjon vil forbli vårt viktigste middel til å holde epidemien under kontroll i samfunnet og det beste middelet for den enkelte for å unngå sykdom og smitte til andre.

Som vi har sett over er det noe mindre beskyttelse mot mild sykdom av Delta-varianten (sammenliknet med Alfa-varianten) etter bare én dose mRNA-vaksine. Det betyr sannsynligvis også noe redusert beskyttelse mot videre smitte. Etter hvert som stadig flere blir fullvaksinert, avtar dette problemet.

Gruppe	Andel med første dose	Antall uvaksinerte	Andel med andre dose	Antall uvaksinerte eller delvaksinerte
Hele befolkningen	63 %	1,99 millioner	39 %	2,67 millioner
18 år og mer	79 %	897 tusen	41 %	2,54 millioner
45 år og mer	92 %	189 tusen	61 %	916 tusen
65 år og mer	96 %	38 tusen	94 %	62 tusen

Tabell 4. Vaksinasjonsdekning etter aldersgrupper. Data per 25. juli 2021.

Det er foreløpig ingen sikre tegn på at beskyttelsen mot smitte og sykdom er svekket blant fullvaksinerte. Situasjonen må imidlertid følges gjennom høsten slik at behovet for en boosterdose kan vurderes.

Vår vurdering er at vaksinasjonsprogrammet vil føre til at over 80 % av den voksne befolkningen blir fullvaksinert i løpet av de neste seks-åtte fire ukene slik at viruset får hemmet sin spredningsevne betydelig.

Kontakthypighet og hygiene

Vi regner med at de mange lettelsene i pålagte kontaktreduserende tiltak i trinn 3 har økt kontakthypigheten i befolkningen. (Dette bidrar til mer utfordrende smitteoppsporing i kommunene.) I tillegg ser det ut til at mange er tiltakstrøtte etter mange måneder med restriksjoner og derfor raskt har økt antallet kontakter og kanskje etter hvert slurver med avstand, håndhygiene og hostehygiene.

Dermed kan intetanende, smittede personer ha hatt kontakt med mange flere enn tidligere. Dette har foreløpig ikke ført til noen økning av epidemien, men det har heller ikke vært noen nedgang å snakke om siden begynnelsen av juni.

Fortsatt er hovedutfordringene smitte i husstanden og smitte på innendørs arbeidsplasser, serveringssteder og sammenkomster, noen ganger som massesmittehendelser der mange deltakere i løpet av noen timer er smittet av én, intetanende smittekilde med få eller ingen symptomer.

Ferietida har samtidig kanskje ført til færre kontakter for enkelte grupper ved at det er mindre aktivitet på mange innendørs arbeidsplasser og undervisningsinstitusjoner. Slutten på ferien vil derfor sannsynligvis øke kontakthypigheten i samfunnet.

Vår vurdering er at kontakthypigheten i samfunnet vil øke de neste par månedene.

Reising

Delta er nå allerede utbredt i Europa og i ferd med å ta over som dominerende variant over hele verden. Det betyr at det i stor grad er Delta-varianten smittede reisende har med seg fra utlandet.

Antallet innreisende har økt gradvis siden innreiserestriksjonene trådte i kraft i slutten av januar, men betraktelig siste ukene, fra rundt tjuefem tusen i uke 17, til tretti tusen i uke 21, til åttifem tusen i uke 27 og foreløpig nittitre tusen i uke 28. De fleste innreisende kommer nå fra land uten karantenekrav ("grønne land"), men de har allikevel testplikt. I uke 28 kom over 90 % av reisende til Norge fra grønne land. Vanligste avreiseland i uke 28 var Sverige (48 %), Danmark (11 %), Tyskland (9 %) og Polen (7 %).

Det dreier seg om hjemvendte norske turister, utenlandske turister, utenlandske gjestearbeidere og innvandrere til Norge som har vært på besøk i tidligere hjemland. I fjor så vi en særlig stor økning av reiser fra Litauen og Polen da sommeren var over; da var det en betydelig epidemi i disse landene.

Konsekvensene av import avhenger av hvor mange smittede reisende som ikke fanges opp av innreisetiltak. Den relative betydningen er avhengig av hvor stor den innenlandske epidemien er. Dersom vi fortsatt har en liten epidemi her hjemme, vil et større antall uoppdagete importerte tilfeller kunne få stor betydning. I tillegg gir slik import et stadig tilsig av virus med ulike endringer.

Siden Delta allerede er utbredt i Norge, er det ikke nødvendig med innreisetiltak bare for å stoppe Delta-varianten.

Innenlandsreiser har økt betydelig i sommer. Disse reisene kan bidra til å spre viruset til flere steder, også til kommuner med dårligere vaksinasjonsdekning og mindre erfaring med håndtering av utbrudd. Erfaringen fra tidligere i epidemien er at virus gjerne har spredd seg fra det sentrale Østlandet til andre steder. Derfor er det en fordel at det sentrale Østlandet er kommet lenger i vaksinasjonsprogrammet slik at denne faren er redusert.

Vår vurdering er at import av virus til landet vil øke de neste par månedene, men at innreisetiltak (testing, eventuelt etterfulgt av isolasjon, og karantene) vil forhindre at det blir spredning fra de fleste av disse tilfellene.

Delta-varianten

Som vi har sett over, ser det ut til at Delta-varianten sammenliknet med Alfa-varianten, har større spredningsevne (som følge av både økt smittsomhet og noe immunevasjon). Større spredningsevne har større betydning for sykdomsbyrden enn det økt alvorlighet av sykdommen har. Delta-varianten er nylig blitt dominerende i Norge så det er ikke sikkert vi har sett den fulle effekt på smittespredningen ennå. Det vil vi se de nærmeste ukene.

Vår vurdering er at Delta-variantens større spredningsevne (som følge av noe immunevasjon etter én dose og noe større smittsomhet) vil øke epidemiens spredningsevne de neste par månedene, men denne negative effekten vil motvirkes av raskt økende vaksinasjon i befolkningen. Dette kan gi en økning i antall tilfeller i en periode.

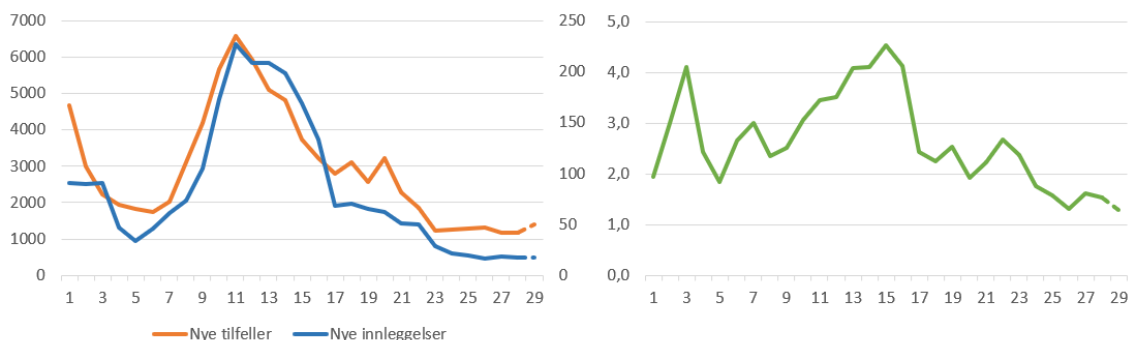
3.2 Sykdomsalvorlighet

Risikoen for alvorlig forløp av SARS-CoV-2-infeksjon er særlig knyttet til høy alder og noe knyttet til visse underliggende sykdommer. Derfor har disse gruppene vært prioritert i vaksinasjonsprogrammet. Nå har 96 % av personer som er 65 år eller eldre fått første vaksinedose, og 94 % er fullvaksinert. For de som er 45 år og eldre, er 92 % vaksinert med én dose og 61 % med to doser. Personer med underliggende sykdom har i større grad enn andre fått andre dose.

Dermed er den aldersgruppa (45 år og eldre), som før vaksinasjon startet sto for om lag 99 % av dødsfallene, om lag 90 % av innleggelsene på intensivavdeling og om lag 80 % av sykehusinnleggelsene, godt vaksinert. De har dermed fått redusert sin risiko for disse utfallene med om lag 90 %.

Samlet har disse middelaldrende og eldre dermed betydelig redusert risiko for å bli smittet (som følge av direkte og indirekte beskyttelse) og for å bli syke (som følge av direkte beskyttelse).

Dette har stor betydning for den sykdomsbyrden epidemien nå kan forårsake. Selv med et betydelig økt antall smittetilfeller, sammenliknet med tallene vi har sett tidligere, vil vi ikke se de samme høye tallene for innleggelser og dødsfall som før. Det skal altså en større epidemi til for å gi de samme innleggelsestallene som før, jf. figur 4, der vi ser at vi nå ser bare i overkant av én innleggelse for hvert hundrede påviste tilfelle mens tallet i januar – mai var mellom to og fire.



Figur 4. Venstre figur viser antall nye tilfeller og antall nye innleggelser i Norge per uke i uke 1-29, 2021. Høyre figur viser antall nye innleggelser per 100 nye tilfeller i samme periode. Merk at tallene for uke 29 er foreløpige anslag.

Seinfølger etter SARS-CoV-2-infeksjon er en del av sykdomsbyrden. Det er fortsatt utfordrende å fastslå hyppighet, alvorlighet og varighet av seinfølger etter covid-19.

Vi har funnet at personer i Norge etter mild covid-19 hadde en kortvarig økning i besøk hos allmennlege sammenliknet med personer som testet negativt. Økningen i legebruk var mellom 13–49 % og som hovedregel begrenset til to måneder. Men for enkelte grupper, som barn i alderen 1–15 år og kvinner over 45 år var allmennlegebruken fortsatt noe høyere etter tre måneder (11–26 %). Gruppen som benyttet allmennlegetjenester lengst, var de aller minste barna i alderen 1–5 år. Etter tre til seks måneder brukte fortsatt de yngste barna som testet positivt for covid-19, allmennlegen noe oftere enn de som testet negativt (14 %).

To nye studier blant barn og unge som har fått bekreftet gjennomgått infeksjon med serologi, og der man har sammenliknet med andre ikke-smittede, viser beroligende funn.

1. En kohort av 1560 elever i 14 skoler for 8.-12. klasse i Tyskland er siden mai 2020 blitt fulgt av forskere⁵¹. I mars-april 2021 fikk alle testet seg for antistoffer mot SARS-CoV-2, og de besvarte tolv spørsmål om tilstedeværelse av en rekke symptomer (smerter, humørforandringer og nevrokognisjon) de siste sju dagene. Blant elevene var 12 % seropositive som tegn på at de hadde vært smittet en gang. Forskerne fant at hvert av symptomene var til stede hos minst en tredel av elevene. Det interessante var at det ikke var noen forskjell i forekomst av symptomer blant seropositive elever og seronegative elever. Elevens kunnskap om egen infeksjon påvirket ikke symptomforekomsten. Studien taler mot at senfølger etter SARS-CoV-2-infeksjon er vanlig hos tenåringer. Studien er ikke fagfelleverdert.

2. I en kohort av grunnskoleelever (6-16 år) ved 55 skoler i Sveits ble det tatt serumprøver i oktober eller november 2020 og igjen i mars-april 2021⁵². Da ble elevene spurt om de hadde hatt noen av sju oppgitte symptomer de siste fire ukene og om disse hadde vart mer enn 12 uker. Forskerne sammenliknet symptomforekomst hos 1355 elever som ved begge anledninger var enten seropositive eller seronegative. Symptomer var sjeldne (6 % eller mindre) i begge grupper, men antydningvis litt vanligere hos seropositive. Elevene i de to gruppene vurderte sin generelle helse som like god. Studien taler mot at seinfølger etter SARS-CoV-2-infeksjon er vanlig hos barn og ungdom.

3.3 Risikovurdering for august - september

Basert på drøftingene over gir Folkehelseinstituttet her en risikovurdering for epidemien i Norge for august – september. Utgangspunktet er at Delta-varianten er den dominerende varianten i Norge og Europa i perioden.

Oppsummert risikovurdering

Risikoen ved covid-19-epidemien i Norge i august – september 2021 vurderes som liten.

- Det er middels sannsynlighet for en økende epidemi.
- Størrelsen på økningen er liten til middels.
- Konsekvensen vil være liten.

Vi har middels tiltro til en slik vurdering.

Utfordringen

Epidemien er under kontroll i Norge. Stadig mer utbredt vaksineimmunitet, godt TISK-arbeid i kommunene og sesongeffekt har bidratt til dette.

Spørsmålet nå er om Delta-variantens inntog samtidig med økt gjenåpning i samfunnet, betydelig økt antall innreiser til landet og etter hvert økte kontakter etter sommerferien og minsket sesongeffekt, vil true denne kontrollen.

Vi ser at flere europeiske land (som riktignok tidligere også har hatt dårlig kontroll med epidemien) nå har økende epidemi, men ikke like stor økning av sykehusinnleggelser som i tidligere bølger.

⁵¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.11.21257037v1.full.pdf>

⁵² <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782164>

Sannsynlighet for økning

Folkehelseinstituttet vurderer at det er **middels sannsynlig** med en økende epidemi i landet i perioden august-september, kanskje opp mot to-tre tusen tilfeller per uke, altså **liten til middels**. Det er liten sannsynlighet for at epidemien i denne perioden blir så stor som tidligere bølger eller så stor at sykehusenes kapasitet trues. Forholdet mellom antall innleggelses og antall tilfeller vil være lavere enn i vinter og vår.

Økningen vil sannsynligvis komme som flere lokale utbrudd, men disse blir gjerne brakt under kontroll i løpet av tre-fire uker.

Vi mener at utbredt vaksinasjon av befolkningen kan erstatte de fleste andre tiltak og motvirke konsekvensene av økt kontakthypighet, men vil neppe aleine holde epidemien så liten som nå når sesongeffekten svekkes utover høsten. Mest aktuelle tilleggstiltak er at folk har lav terskel for å holde seg hjemme ved luftveissykdom, og at folk praktiserer god håndhygiene samt at kommunene håndterer lokale utbrudd gjennom testing, isolering, smitteoppsporing og eventuelt karantene eller et modifisert og mer forholdsmessig opplegg for oppfølging av nærkontakter.

Konsekvenser av økning

En økning med omfanget skissert over vil etter vår vurdering ha **liten konsekvens** på nasjonalt plan, for befolkningen, for helsetjenesten generelt og for sykehusene spesielt. Faren for overbelastning av sykehusene i denne perioden vil sannsynligvis være liten, også fordi færre av de smittede vil få alvorlig forløp. Kommunene må håndtere utbrudd. Smitteoppsporingen kan bli krevende når pasientene har hatt mange nærkontakter, men i lys av høy vaksinasjonsdekning kan smittesporings- og karanteneregimet justeres.

Samlet risiko

Vi vurderer at den samlede risikoen ved covid-19-epidemien i Norge i august-september er **liten**. Det kan komme en økning i antall tilfeller, men antallet alvorlige tilfeller blir fortsatt lavt slik at konsekvensene er små.

Delta-variantens framvekst gjør situasjonen mer usikker. Vi har derfor bare **middels tiltro** til vurderingen. Det er nødvendig med årvåkenhet. Risikovurderingen vil bli oppdatert om få uker.

4. Innspill til strategi

4.1 Strategisk mål

Målet og prinsippene for regjeringens strategi bør ligge fast: epidemien skal holdes under kontroll slik at helsetjenestens behandlingsskapasitet ikke overbelastes og alvorlig sykdom og død reduseres.

Det er nødvendig å vurdere antall nye tilfeller og antall nye innleggelses i sammenheng ettersom forholdstallet mellom dem er i endring. Det er også nødvendig å spesifisere målet bedre. Halvannet års erfaring har vist at samfunnet langt på vei kan styre epidemien ved å iverksette sterke kontaktreducerende tiltak. Dette er enda enklere nå som en stor del av befolkningen er vaksinert. Disse tiltakene har imidlertid stor tiltaksbyrde og bør unngås hvis mulig. Det er derfor nødvendig at samfunnet angir et nivå for antall nye sykehusinnleggelses og dødsfall som er tålbart slik at gode forholdsmessighetsvurderinger blir mulig.

Samtidig må vi løfte det globale perspektivet og bidra til at pandemien kommer under kontroll i alle land. Først da reduseres risikoen betydelig for nye varianter og nye bølger, og verden kan vende tilbake til en mer normal hverdag.

SARS-CoV-2 kan ikke utryddes i Norge eller i verden. Det langsiktige perspektivet er at viruset går over i en endemisk fase der vi kan oppleve mindre bølger om vinteren som følge av immunevasjon, sesongeffekt og immunsvekkelse over tid, ikke så ulikt mønsteret ved influensa. På sikt kan det bli aktuelt med oppfriskning av vaksinasjon, eventuelt med justerte vaksiner, slik vi også kjenner det fra influensa.

4.2 Overvåking

I overgangen til en endemisk situasjon er det viktig å forbedre overvåkingen for å kunne fange opp og håndtere en eventuell uheldig utvikling. En rekke systemer på plass, og beredskapsregisteret Beredt C19 er en avgjørende kilde til å følge konsekvensene av epidemien. Likevel trengs økt oppmerksomhet særlig på disse områdene:

- Overvåkingen av varianter må forbedres slik at vi tidligere kan fange opp bekymringsfulle nye varianter, herunder hos reisende til landet.
- Overvåkingen av vaksinasjonseffekt må forbedres slik at vi tidlig kan fange opp eventuelle svekkelser av beskyttelsen, enten som følge av tida som er gått siden vaksinasjon eller som følge av nye varianter.
- Overvåkingen av resultater av smittesporingen må forbedres slik at vi bedre og tidligere kan beskrive fordelingen av smitemåter, indikasjoner for testing og nytten av smittesporingen.
- Overvåking av avløpsvann kan prøves ut noen steder for å vurdere nytten.
- Overvåkingen av influensa, RS-virusinfeksjon og andre luftveisinfeksjoner må forbedres før den kommende vintersesongen.

Opprettholdelse av en viss testaktivitet i kommunene selv når forekomsten ser ut til å være lav, er nyttig for overvåkingen. Da kan økende antall smittede og eventuelt nye varianter fanges opp tidligere.

4.3 Justering av tiltak

Vi har vurdert om noen av smitteverntiltakene bør justeres som følge av at Delta er i ferd med å bli dominerende variant.

Hygiene

Det er ingen gode holdepunkter for at Delta smitter annerledes enn Alfa. Vi ser derfor ingen grunner til å endre hygienerådene, men folk må fortsatt ha god håndhygiene og holde seg hjemme ved sykdom og bli testet.

Kontaktreduserende tiltak

Samtidig som Delta er i ferd med å overta som dominerende virus i landet, skjer en gradvis avvikling av nasjonale kontaktreduserende tiltak, og vaksinasjonsprogrammet ruller framover.

Testing, isolering, smitteoppsporing og karantene

Etter hvert som de aller fleste voksne er vaksinert, kan opplegget for å finne og følge opp nærkontakter av smittede justeres. Karantene i ti dager er et inngripende tiltak, og det blir etter hvert neppe forholdsmessig å benytte det i samme omfang som før, særlig ikke hos barn. Et opplegg med testing kan trolig erstatte karantene for mange nærkontakter. Framveksten av Delta-varianten endrer ikke denne vurderingen.

Innreisetiltak

Innreisetiltak har stor tiltaksbyrde, men kan ved stor gradient i forekomsten mellom Norge og utlandet ha betydning for den innenlandske epidemien. Det er også innreise som vil bringe eventuelle nye varianter og undervarianter til landet.

Risikobaserte innreisetiltak bør derfor fortsette inntil videre, men ikke begrunnet bare i frykt for import av Delta-varianten siden den allerede er dominerende i Norge. Slike tiltak bidrar også til overvåkingen av virus som importeres til landet.

Håndtering av utbrudd

Dersom det oppdages lokale utbrudd med Delta, må vi få dem under kontroll (slik vi gjør med alle utbrudd). Kommunene må da ha beredskap for å håndtere utbruddet og benytte de verktøyene som finnes i den nylig reviderte Kommunelegehåndboka⁵³. Det er mulig å få kontroll på slike utbrudd. Utbredt immunitet i befolkningen gjør det betydelig enklere.

Tiltakene for å få kontroll med utbrudd med Delta-varianten er de samme som har vært benyttet mot epidemien til nå: hygiene, testing, isolering, smittesporing og eventuelt karantene og – ved behov – målrettede, kontaktreduserende tiltak.

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.

Siden det nå er så stor og stadig økende immunitet i befolkningen, er det betydelig mindre fare for at lokale utbrudd skal løpe helt ut av kontroll, skape stor sykdomsbyrde og overbelaste sykehusene. Kommunene kan derfor være mer avventende med omfattende

⁵³ <https://www.fhi.no/nettpub/overvaking-vurdering-og-handtering-av-covid-19-epidemien-i-kommunen/>

kontaktreducerende tiltak; testing og smittesporing er ofte tilstrekkelig. Sykehusene må likevel fortsatt ha beredskap for å kunne håndtere flere pasienter med alvorlig forløp.

Vaksinasjon: dosering

Vi har vurdert vaksinasjonsstrategien i lys av at Delta er dominerende. Utgangspunktet er (sammenliknet med Alfa):

- Delta er mer smittsom, men ikke mer smittsom fra fullvaksinerte.
- Delta gir kanskje i større grad symptomatisk sykdom hos delvis vaksinerte, men ikke mer hos fullvaksinerte, men risikoen for videre smitte fra vaksinerte antas uansett å være redusert sammenliknet med uvaksinerte.
- Delta gir kanskje mer alvorlig sykdom hos uvaksinerte, men delvis vaksinerte og fullvaksinerte ser ut til å være godt beskyttet mot alvorlig sykdom.

Alternativene er:

1. Vaksinere flest mulig med én dose ved å holde på et langt intervall (inntil 12 uker) til andre dose. Man når da flere, men mange av dem vil i mange uker ha suboptimal beskyttelse mot mild sykdom og dermed mot videre smittespredning. Sykdommen vil antakelig være mildere enn hos uvaksinerte, men den kan føre til smittespredning, men neppe så effektivt som fra uvaksinerte.
2. Vaksinere flest mulig med to doser ved å forkorte intervallet betydelig. De vil da få veldig god beskyttelse mot mild sykdom og alvorlig sykdom, men en del andre må vente lenger på første dose og være helt ubeskyttet.

I valget mellom disse to teller særlig tre momenter:

- A. Epidemien er nå veldig liten i landet. Det er liten smittespredning, en stor andel av befolkningen er vaksinert, og kommunene har kapasitet til å håndtere utbrudd.
- B. De som gjenstår å vaksinere med én eller to doser, er i hovedsak personer mellom 18 og 44 år uten underliggende sykdom. Kommunene har fortsatt kort (6 uker) intervall for de gjenstående personene med underliggende sykdom.
- C. Vaksinasjonsprogrammet går raskt framover.

Vi anbefaler å fortsette med dagens vaksinasjonsstrategi (altså inntil 12 ukers intervall mellom første og andre dose for personer under 65 år som ikke tilhører risikogruppene) – alternativ 1 over – inntil videre. Så snart vaksinetilgangen gjør det mulig, bør intervallet forkortes noen uker.

Vi vurderer fortløpende behovet for en eventuell tredje dose, enten med samme vaksine eller med en justert vaksine som er mer tilpasset Delta-varianten. En tredje dose kan bli aktuelt dersom beskyttelsen synker over tid, eller dersom det oppstår en variant med betydelig immunevasjon. Det kan bli aktuelt å tilby en tredje dose bare til enkelte grupper med raskere tap av beskyttelse, høy grunnrisiko eller begge deler, for eksempel de eldste.

Vi følger med på beskyttelsen i Norge og på internasjonal litteratur. Per nå er det ikke aktuelt med en tredje dose til noen. Den første gruppa som skal vurderes, er personer med alvorlig immunsvekkende sykdom eller legemiddelbehandling.

Vaksinasjon: omfang

Vaksinasjonsprogrammet omfatter nå alle som er født i 2003 eller før samt noen yngre med særlige risikotilstander.

Hovedbegrunnelsen for koronavaksinasjon er fortsatt å oppnå direkte beskyttelse mot sykdom og særlig alvorlig sykdom. Personer som ikke er beskyttet etter gjennomgått infeksjon, vaksinasjon eller begge deler, vil alltid ha en betydelig større risiko enn de vaksinerte for å bli smittet og syk. Denne risikoen er avhengig av utbredelsen av viruset i samfunnet. Dersom epidemien er liten, får også de uvaksinerte en del beskyttelse (se vedlegg 3).

Det er i de kommende ukene viktig å vurdere omfanget av vaksinasjonsprogrammet:

- Det er viktig å sørge for tilbud om vaksinasjon også til mennesker som flytter til landet for midlertidig eller varig opphold, for eksempel studenter og gjestearbeidere.
- Det er viktig å sørge for tilbud om vaksinasjon også til mennesker som ikke er så lette å nå, for eksempel «papirløse» innvandrere, hjemmeboende asylsøkere, hjemløse, stoffmisbrukere og andre grupper.
- Strategisk målrettet vaksinasjon for å oppnå indirekte beskyttelse er særlig relevant i helsetjenesten og i husstander med personer som har høy risiko, men ikke kan vaksineres eller ikke har god effekt av vaksinasjon selv.
- Personer som har nølt med vaksinasjon, men nå har bestemt seg, altså etternølerne, må få mulighet til å vaksinere seg. Vi vurderer at dette er den gruppa der det er mest å hente for å oppnå større vaksinasjonsdekning i befolkningen.
- Ungdom 16-17 år har vi anbefalt å inkludere, men endelig beslutning er ennå ikke fattet.
- Ungdom 12-15 år vurderer vi nå om skal omfattes av vaksinasjonsprogrammet. Vår anbefaling kan ventes om noen uker.

Vedlegg 1. Generelt om endringer i SARS-CoV-2

Ved nye varianter av SARS-CoV-2 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 (IFR). Virulensen påvirkes av virusets evne til å skade mennesket, og av menneskets immunrespons.
- **Spredningsevne**, altså evnen til å forårsake en epidemi i en befolkning med en gitt immunitet, målt ved virusets effektive reproduksjonstall (R_e). Virusegenskaper som påvirker spredningsevnen, er smittsomhet, generasjonstid og immunitetsforhold, altså om befolkningen har vært utsatt for smittestoffet eller er påvirket av vaksinasjon. Immunevasjon spiller også inn. Alle disse forholdene kan endre seg og kan være forskjellige i ulike befolkninger.

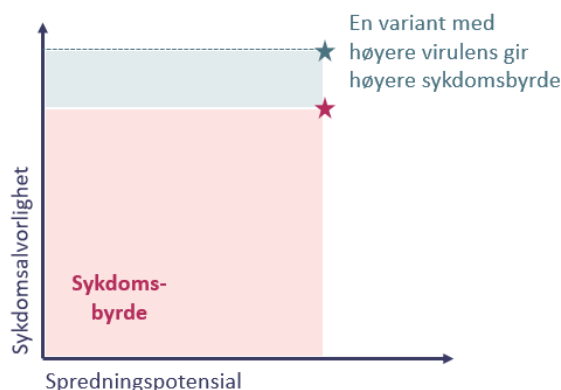
Eventuelle endringer i disse egenskapene ved nye varianter vil sannsynligvis skje som gradvise endringer.

Endringer i virulens (sykdomsalvorlighet)

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

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 da ikke ville rekke 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)^{54 55}, men på dette stadiet vet vi ikke om dette vil skje.



Figur 5. En variant med høyere virulens (sykdomsalvorlighet) gir større sykdomsbyrde.

⁵⁴ [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)

⁵⁵ <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0055-5>

Endringer i spredningsevnen

Virus kan gjennom ulike mekanismer få større spredningsevne, som kan måles med reproduksjonstallet R_e , og med generasjonstida⁵⁶ g . Reproduksjonstallet forteller hvor stor epidemien blir, og generasjonstida forteller hvor fort epidemien sprer seg.

Det effektive reproduksjonstallet R_e er produktet av smittsomhet β , kontakthypighet c , varighet av smittsom periode D og andel mottakelige i befolkningen x .

$$R_e = \beta c D x$$

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

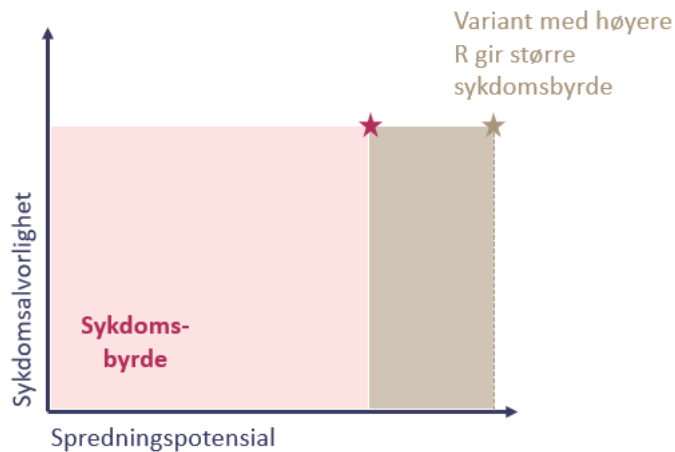
- Smittsomheten β kan øke ved for eksempel at virusets overflate endres slik at det binder seg mer effektivt til celler hos mottakeren og dermed lettere kommer inn i cellene, og det kan skje ved at viruset når det først er kommet inn, formerer seg raskere og gir høyere virusmengde hos verten slik at 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 virksom, såkalt immunevasjon eller *immune escape*.

Varianter med større spredningsevne vil etter hvert dominere epidemien som følge av naturlig utvalg. Større spredningsevne skyldes 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 vaksine som beskytter mot smitte og smittsomhet og endrer andelen mottakelige x .

⁵⁶ Generasjonstida er perioden mellom infeksjonens start hos indekspasienten og infeksjonens start hos indekspasientens sekundærtifeller.



Figur 6. En variant med høyere R gir større sykdomsbyrde, og det vil kreve sterkere tiltak å presse R under 1.

Endringer i immunitet etter infeksjon

Etter at immunsystemet første gang har møtt og nedkjempet et virus, lagres det immunceller som husker antigenene på viruset og antistoffer i blodet som kan uskadeliggjøre det. Når så immunsystemet møter samme virus igjen, mobiliseres disse cellene og antistoffene slik at viruset nedkjempes 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 (mutasjoner) 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 immuniteten⁵⁷. Disse er vanskeligere å studere i laboratoriestudier enn antistoffer. Flere studier viser også at T-cellene fortsatt reagerer omtrent like godt mot alle kjente bekymringsvarianter som mot den opprinnelige Wuhan-varianten.

⁵⁷ Rydyznski et al. Cell 2020; 183 :996-1012. Tan AT et al. Cell Rep 2021; 34: 108728.

En rekke studier har identifisert virusmutasjoner som medfører redusert binding av monoklonale antistoffer som har S-proteinet som mål⁵⁸. 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. Mutasjoner i RBD eller i det N-terminale området kan redusere virusnøytralisering med polyklonale sera, av og til med en faktor på ti.

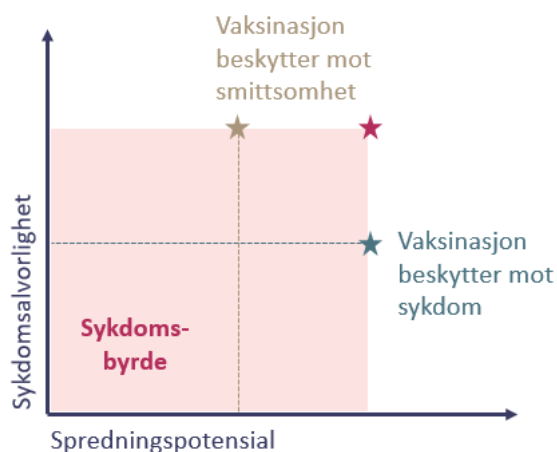
Flere studier har kartlagt epitoper innen RBD der nøytraliserende antistoffer binder med størst effekt. Aminosyren E484 inngår som en viktig del av disse, men også mutasjoner i andre nærliggende deler av S-proteinet kan ha betydning for antistoffbinding.

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

Endring i immunitet kan også skyldes andre faktorer enn virusets evne til å unnsnippe kroppens immunceller. Både økt virusutskillelse (person blir utsatt for høyere virusmengde) og økt evne til å invadere kroppens celler (det trengs færre virus for å starte en infeksjon) vil øke sannsynligheten for smitte, også hos personer med tidligere gjennomgått infeksjon eller vaksinasjon.

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.



Figur 7. Den mulige vaksinasjonsnyttens på sykdomsbeskyttelse og smittsomhet som man går glipp av dersom variantene kan omgå vaksineimmuniteten.

⁵⁸ 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>.

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.

Vedlegg 2. Delta-varianten

Delta-varianten ble oppdaget i India i desember 2020. Først i mars-april 2021 økte dens andel av de påviste virusene i India, og siden er den blitt dominerende i flere delstater der og etter hvert i store deler av verden, inkludert Europa.

Generelt om varianter av SARS-CoV-2

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 genetiske koden danner 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 (inersjon). Noen av disse endringene er «tause» 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 ikke øker virusets evne til å tilpasse seg i befolkningen. Slike virusvarianter dør ut. Noen endringer øker tilpasningsdyktigheten (*fitness*). 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 deler av denne immuniteten, ha en fordel. Det oppstår altså et seleksjonspress. Dermed øker sannsynligheten for at varianter som i mindre grad påvirkes av etablert immunitet, får bedre spillerom og får dominere. Dette kalles antigendrifting⁵⁹ og er et velkjent fenomen for eksempel hos influensavirus. En slik genetisk endring etter utviklet immunitet i befolkningen kalles gjerne *antigenic escape*, og det gir viruset mulighet til å omgå immunitet, såkalt immunevasjon. Dette er et globalt fenomen, og nye varianter oppstår gjerne i områder med utbredt epidemi.

Siden epidemiens start har det oppstått flere varianter av viruset. Noen av variantene har spredt seg mer eller mindre på grunn av tilfældigheter (*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-proteinet⁶⁰ 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 oppdaget i forskjellige

⁵⁹ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.17.423313v1?s=09>

⁶⁰ S-proteinet eller *spike protein* eller piggproteinet.

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.

Terminologi for varianter av SARS-CoV-2

WHO overvåker den globale spredningen av nye varianter av SARS-CoV-2⁶¹.

Variantene klassifiseres som interessante varianter (*Variants of Interest, VOI*) dersom de har mutasjoner som mistenkes å gi betydningsfulle fenotypiske endringer og spredning i samfunnet, i flere klynger eller i flere land.

Variantene klassifiseres som bekymringsvarianter (*Variants of Concern, VOC*) dersom de i tillegg har minst én av følgende nye egenskaper av global folkehelsebetydning:

- Økt smittsomhet eller betydelig forverring i epidemiens spredning.
- Økt virulens eller endring i sykdomsbilde.
- Minsket effektivitet av smitteverntiltak, diagnostikk, behandlende legemidler eller vaksinasjon.

Fra 31. mai 2021 har WHO innført nye merkelapper på varianter, blant annet for å unngå stigmatiserende og misvisende geografiske betegnelser. Disse betegnelse kan benyttes i stedet for eller sammen med de tekniske betegnelse etter klassifiseringssystemene Pango, GISAID og Nextstrain. Ved Folkehelseinstituttet vil vi fortsette med pango-betegnelse i tekniske sammenhenger, men benytte WHO-merkelappene i publikasjoner beregnet for det brede publikum.

Dette er de fire variantene som er klassifisert som bekymringsvarianter av WHO og Folkehelseinstituttet:

WHO-merkelapp	Pango-linje	Tidligste påvisning	Foreldet betegnelse
Alfa	B.1.1.7	UK, september 2020	«Den engelske»
Beta	B.1.351	Sør-Afrika, mai 2020	«Den sørafrikanske»
Gamma	P.1	Brasil, november 2020	«Den brasilianske»
Delta	B.1.617.2	India, oktober 2020	«Den indiske»

Om Delta-varianten

Viktige mutasjoner

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

T478K-mutasjonen hos Delta er 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 land⁶². Mutasjonen er tidligere hovedsakelig sett i de genetiske undergruppene B.1.1.519 og B.1.214.3 og nå også hos Delta. 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 forbundet med

⁶¹ <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>

⁶² Giacomo et al, 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.27062>

andre varianter før man så økning i India med Delta-varianten. Den utgjorde allerede 2% av alle publiserte sekvenser globalt (12. mai). Mutasjonen har potensiale til å både øke virusets evne til å smitte celler og dermed smittsomhet, og virusets evne til å omgå immunitet ved at antistoffer mot andre varianter av RBD kan binde dårligere.

Et annet interessant trekk ved denne mutasjonen er at den ofte forekommer sammen med P681-mutasjoner (93,8% av virus med T478K) slik den også gjør i Delta. 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 ko-mutasjoner i flere genetiske undergrupper, tyder også på at viruset har en evolusjonær fordel av å bære denne kombinasjonen. P681-mutasjonen ligger utenfor RBD i det såkalte furin-kløvningsstedet i overgangen mellom S1 og S2 og er vist å kunne øke membranfusjon av blant annet lungeceller og føre til syncytium-dannelse (flere celler som smelter sammen og danner en stor celle) og derfor øke celle til celle-infisering og invadering av celler⁶³. Dette er en strategi flere virus (blant annet HIV og HCV) bruker for å kunne spre viruset effektivt til naboceller og samtidig unngå immunsystemet. Dette er bekymringsfullt fordi konformasjonen av S-proteinet i membranen på disse sammenslåtte cellene endres slik at antistoffer induisert av infeksjon/vaksinasjon kan bli dårligere til å nøytralisere viruset. I tillegg kan syncytiumdannelse føre til vevsødeleggelse og dermed gi økt patogenisitet. Flere andre andre varianter av SARS-CoV-2, inkludert Alfa, har også endringer som øker evnen til membranfusjon.

Delta har den viktige mutasjonen L452R (i RBD) som også mistenkes for å gi nedsatt følsomhet for antistoffer⁶⁴, altså at viruset bedre unngår tidligere immunitet fra infeksjon eller vaksinasjon.

De fleste Delta-virusene som påvises, har G142D-mutasjonen i N-terminal del av S-proteinet i tillegg til de andre nøkkelmutasjonene. Det er også disse virusene som ser ut til ellers å være mest utbredt nå og som har gitt den store smitteøkningen i Storbritannia. Dette kan også være en *escape*-mutasjon overfor noen typer av antistoff⁶⁵. Mutasjonen er til stede også i flertallet av Delta-virus som ble funnet i utbrudd på Østlandet i mai, men for eksempel ikke i virusene som ga smitte i Vestland i april-mai eller Trøndelag i juni. Det er 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 Delta har endringer av biologisk betydning både i N-terminalt domene, reseptorbindende domene (RBD) og i furin-kløvningsstedet i S-proteinet. Dette inkluderer endringer i viktige epitoper. Vi mangler imidlertid full forståelse for hva disse endrede egenskapene består i og deres betydning for pandemien.

⁶³ Mlochova P et al, 2021. <https://www.researchsquare.com/article/rs-637724/v1>, Saito A et al, 2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.448820v1>, Arora P et al, 2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.23.449568v1>

⁶⁴ [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00505-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421005055%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00505-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421005055%3Fshowall%3Dtrue)

⁶⁵ McCullum et al., bioRxiv.

Videre evolusjon

Delta-viruset utvikles videre. Det er nylig oppdaget to varianter av Delta, kalt «Delta pluss» (AY.1 og AY.2) som har mutasjonen K417N i tillegg. Denne mutasjonen kan føre til at viruset (i cellekultur på laboratoriet) i mindre grad hindres av antistoffer som er dannet mot tidligere virusvarianter etter infeksjon eller vaksinasjon. Den samme mutasjonen finnes også i bekymringsvarianten Beta, mens Gamma har K417T. Et begrenset antall tilfeller med undervarianten Delta-AY.1 er funnet i flere land i Europa, inkludert England og Danmark. Det har vært noen få tilfeller av Delta-AY.2 i Portugal. Ingen av disse to Delta-undervariantene er foreløpig oppdaget i Norge og antallet globalt antas fortsatt å være beskjedent. Det er fortsatt usikkert hvor mye K417N bidrar til Delta-variantens tilpasningsdyktighet.

Videre evolusjon av Delta-viruset skjer særlig der det er store epidemier, men kan også skje i Norge. Vi undersøker virus påvist i Norge, men med opphav i andre land. Det dukker opp tilfeller med endringer i kjente posisjoner i genomet som ellers har gitt fordeler blant tidligere virusvarianter. Flere forskjellige genetiske linjer av Delta er under utvikling. 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.

Overvåking av varianter 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 22 000 prøver analysert. Dette utgjør rundt 17 % av alle de påviste tilfellene av SARS-CoV-2 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, gensekvenser eller begge deler for overvåking, uavhengig av lokal screening for varianter.

Over 60 % av alle smittetilfeller i Norge screenes nå for forekomst av de første bekymringsvariantene (Alfa, Beta og Gamma) lokalt ved laboratoriene. Enkelte laboratorier har nå også startet å screene direkte for Delta. Inntil spesifikke screeningmetoder for Delta blir mer utbredt, vil en nedgang i forekomst av den dominerende Alfa være mulig tegn på økende dominans av Delta.

Metoder i bruk for påvisning av virus (både ved PCR og antigen-hurtigttester) vil i like stor grad påvise Delta som andre varianter i omløp. Siden også en stor andel av smittetilfellene i Norge helgenomsekvenseres, vil en økning i forekomst plukkes opp gjennom den generelle overvåkingen, slik det er vist med framveksten av Delta nå og andre varianter tidligere i Norge.

Helgenomsekvensering er en tidkrevende prosess slik at data for de siste par ukene vil være ufullstendige. Sekvenser fra FHI av god kvalitet publiseres i den internasjonale sekvensdatabasen GISAID. Helgenomsekvenser generert gjennom den nasjonale overvåkingen av SARS-CoV-2 virus er samlet av FHI i en egen tilgang som oppdateres hver onsdag⁶⁶. I tillegg publiseres virologiske overvåkingsdata som et vedlegg til FHIs ukentlige situasjonsrapport.

⁶⁶ Se <https://nextstrain.org/groups/niph>

Vedlegg 3. Flokkimmunitet

Bakgrunn

Etter hvert som vaksinasjonsprogrammet ruller fram og dekningen øker, vil spredningen av viruset hemmes. Mange etterspør en tallfesting av andelen av befolkningen som må være vaksinert før vi har en flokkimmunitet som stanser spredning av viruset, og der alle vaksinerte og uvaksinerte er beskyttet.

Dette er ikke så enkelt å gi svar på. Vaksinasjon er i første rekke et middel til *direkte* å beskytte den vaksinerte mot sykdom. Koronavaksinasjon gjør dette svært bra; fullvaksinerte får redusert sin risiko for sykdom og særlig alvorlig sykdom med over 90 % mens også delvaksinerte oppnår svært god beskyttelse mot alvorlig sykdom.

Vaksinasjon mot en del sykdommer reduserer i tillegg risikoen for i det hele tatt å få en infeksjon som man kan smitte videre. Da er det grunnlag for *indirekte* beskyttelse: i og med at den vaksinerte ikke kan bli en smitekilde, vil man indirekte beskytte også dem som ellers kunne blitt smittet av den vaksinerte, for eksempel husstandsmedlemmer. Hvis man vaksinerer mange i befolkningen, vil smittespredningen dempes, og da beskyttes også de uvaksinerte pluss at de vaksinerte får en tilleggsbeskyttelse.

For å kunne bidra til indirekte beskyttelse må altså vaksinasjon beskytte mot smitte og smittsomhet, ikke bare mot sykdom. Koronavaksinasjon gjør dette, men beskyttelsen mot smitte og smittsomhet er lavere enn mot sykdom.

Teoretisk grunnlag om flokkimmunitet

Med flokkimmunitet (*herd immunity*) menes at en befolkning er beskyttet - «immun» - mot at et gitt smittestoff skal spre seg i befolkningen fordi en så stor andel av individene er immune (i betydningen at de ikke kan smitte andre). Denne immuniteten kan skyldes gjennomgått infeksjon, vaksinasjon eller begge deler.

I teorien skal det finnes en terskel (*herd immunity threshold*) for immunitet i befolkningen der sykdommen ikke kan få et effektivt reproduksjonstall over 1. I en epidemi som sprer seg uhindret i en befolkning, nås denne terskelen når epidemibølgen er på toppen. Da er det effektive reproduksjonstallet R_e akkurat 1, og deretter blir R_e under 1, og epidemien synker. Smittespredningen stopper ikke umiddelbart opp; det tar noe tid før epidemien er over, og i denne perioden smittes mange.

Et enkelt eksempel illustrer dette: Dersom en sykdom har et basalt reproduksjonstall R_0 på 4, vil en pasient som settes i land på ei øy der ingen er immune, i snitt smitte fire personer. Dersom tre firedeler av innbyggerne gjøres immune gjennom vaksinasjon, vil han smitte bare én person. Befolkningen på øya har flokkimmunitet. Det krevde at tre av fire var immune. Hadde R_0 vært 6, måtte 5 av 6 ha vært immune. Terskelen er altså $(R_0 - 1)/R_0$ eller $1 - 1/R_0$.

Utledning av terskelen for flokkimmunitet

Vi har formelen for det effektive reproduksjonstallet R_e :

$$R_e = \beta c D x$$

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

Vi har også formelen for det basale reproduksjonstallet, altså en situasjon der alle er mottakelige slik at $x=1$:

$$R_0 = \beta c D$$

Vi erstatter $\beta c D$ med R_0 og får:

$$R_e = R_0 x$$

Flokkimmunitetsterskelen er nå når R_e akkurat er lik 1 slik at epidemien ikke øker. Dermed kan vi skrive:

$$1 = R_0 x$$

Vi gjør om:

$$x = 1/R_0$$

Altså: Når det effektive reproduksjonstallet er akkurat 1 og epidemien er i ferd med å snu, så er $1/R_0$ av befolkningen fortsatt mottakelig. Vi er imidlertid interessert i hvor stor andel av befolkningen som må være immun, her kalt f . Det er de som ikke er mottakelige:

$$f > 1 - x$$

Vi setter inn uttrykket for x over og får:

$$f > 1 - 1/R_0$$

Altså, minst $1 - 1/R_0$ av befolkningen må være immun (mot å bli smittekilder) for at det effektive reproduksjonstallet skal bli 1 eller lavere slik at epidemien etter hvert forsvinner.

Her er det imidlertid flere forbehold som gjør det mindre nyttig å postulere en viss terskelverdi:

1. Resultatet $1 - 1/R_0$ forutsetter at den aktuelle befolkningen har et tilfeldig kontaktmønster, altså at alle har like stor risiko for å støte på en smittet person, og at de immune er tilfeldig spredd i befolkningen. Denne forutsetningen er ikke oppfylt for noen befolkninger (men kanskje for noen flokker av dyr der konseptet flokkimmunitet opprinnelig kom fra). Det betyr at den egentlige terskelen kan være høyere.
2. Flokkimmuniteten skyldes at en smittet person som ankommer befolkningen, ikke smitter noen andre fordi han ikke rekker å treffe noen ikke-immune før den smittsomme perioden er over. Hvis den smittede derimot oppsøker et miljø med en opphopning av ikke-immune, kan han rekke å smitte flere, og de kan smitte videre i samme miljø. Dette er bakgrunnen for mange utbrudd av meslinger i vestlige land, også Norge, de siste par tiårene. Meslinger har spredd seg i ulike grupper som av for eksempel livssynsårsaker har lav vaksinasjonsdekning mens den gjennomvaksinerte majoritetsbefolkningen har vært lite truet.
3. Immuniteten i befolkningen endrer seg hele tida. Immunitet etter vaksinasjon eller infeksjon kan svekkes med tida. Smittestoffet kan utvikle en viss immunevasjon. Det fødes barn som ikke er immune. Det flytter ikke-immune personer til landet. På den annen side så blir flere immune gjennom fortsatt vaksinasjon og i noen tilfeller gjennom infeksjon. Meslinger og influensa illustrerer disse forholdene:

- Før vaksinasjon mot meslinger ble innført, var det naturlig infeksjon som førte til flokkimmunitet. Sykdommen forekom da i epidemier med to-fire års mellomrom. Det skyldtes at nye barn var født siden forrige epidemi slik at andelen immune i befolkningen sank under en terskel slik at viruset igjen kunne klare å lage en epidemi. Vaksinasjonsprogrammet satte en stopper for dette ved at barn ble vaksinert før det ble så mange mottakelige at viruset kunne komme tilbake.
- Influenzaviruset endrer seg litt hele tida slik at folks immunitet etter tidligere infeksjon eller vaksinasjon blir mindre verdt. Sammen med sesongeffekter fører dette til de årlige vinterepidemiene. Disse stopper av seg selv som følge av sesongeffekten (det blir varmere i mars-april) og av at en del hundre tusen flere er blitt immune etter å ha gjennomgått sykdommen. Det blir nesten aldri stor influensaepidemi to vintre på rad med samme influensavirusvariant.

På grunn av disse forbeholdene er det lite fruktbart å snakke om befolkningsimmunitet som et dikotomt fenomen der man enten har eller ikke har flokkimmunitet. Den indirekte beskyttelsen bidrar alltid til å dempe smittespredningen i mindre eller større grad, og all vaksinasjon bidrar. Andre smitteverntiltak, sesongeffekter og kontaktmønsteret i samfunnet påvirker også.

Flokkimmunitet mot covid-19 i Norge?

Det er i praksis ikke mulig å regne ut en terskel for flokkimmunitet i Norge. Det skyldes særlig følgende forhold:

- Vi vet ikke hva det basale reproduksjonstallet R_0 for Delta-varianten er i den norske befolkningen og i alle deler av Norge i den aktuelle årstida. Vi kan heller ikke måle det ettersom en del av befolkningen er immun, og hygieneforhold og kontaktmønster i befolkningen er endret. Tallet er trolig ulikt for ulike landsdeler som følge av ulik befolkningstetthet og dermed ulike kontaktmønstre. Vi antar at R_0 for Delta-varianten av SARS-CoV-2 i Norge ligger et sted mellom 3 og 5. Eventuelle framtidige dominerende varianter vil ha høyere R_0 .
- Vi kan ikke eksakt tallfeste hvor godt vaksinasjon beskytter mot å bli smittet og kunne smitte videre.
- Vi vet ikke hvordan heterogenitet i kontaktmønstre i befolkningen og i vaksinasjonsdekning spiller inn på reproduksjonstallet.
- Vi vet ikke hvordan heterogenitet i smittsomhet innenfor aldersgrupper (særlig barn) og mellom aldersgrupper virker inn.

Gjennom modellering av epidemien kan vi forsøke å ta hensyn til slike faktorer og få et inntrykk av hvor mye befolkningsimmuniteten spiller inn for å holde epidemien under kontroll, og hva som eventuelt må til av andre tiltak i tillegg⁶⁷. Vi finner at utbredt vaksinasjon aleine neppe er nok til å unngå en mindre høst- eller vinterbølge.

En stor del av befolkningen, unge under 16 (eventuelt 12) år vil ikke på lenge og kanskje aldri få tilbud om vaksinasjon. Det betyr at det vil være ei stor uvaksinert gruppe i befolkningen. Høy vaksinasjonsdekning blant voksne vil bidra sterkt til indirekte beskyttelse av barna og dermed til hvor mange andre tiltak som blir nødvendig.

⁶⁷ <https://www.fhi.no/globalassets/national-regional-model-14.07.21.pdf>

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