

Boks 1

Særlige opmærksomhedspunkter

- Udendørs sker smitte med coronavirus primært via dråbe- og kontaktsmitte, dvs. inden for en afstand af 2 meter imellem individer, der taler i almindeligt toneleje. Afstanden, som dråberne spredes over, øges, når lydstyrken øges fx ved råb, nys og sang. Det er derfor vigtigt, at tage aktiviteten i betragtning (fx sang), når man forsøger at estimere hvilken afstand mellem deltagerne, der er nødvendig for at mindske smitterisikoen.
- Indendørs, under forhold med dårlig ventilation, sker smitte både via dråbe- og kontaktsmitte og via indånding af virusfyldte aerosoler, der ophobes i det indendørs rum. Coronavirus anslås at smitte næsten 20 gange mere effektivt indendørs end udendørs.
- Så længe der er cirkulerende virus blandt befolkningen, og især i de perioder, hvor borgere traditionelt opholder sig mere indendørs, vil anbefalinger om at holde afstand, foretage hyppig udluftning af lokaler, hvor flere personer opholder sig, samt at sikre sig, at ventilationsanlæg fungerer, være dæmpende for smittespredningen.
- Forventeligt vil der være en betydelig sæsonvariation for coronavirus i Danmark. Der foreligger for nuværende estimater af forårssæsonvariationen og efterårsvariationen for de oprindelige coronavirusvarianter. Det forventes, at smittespredningen intensiveres blandt den ikke-vaccinerede del af befolkningen over efteråret og vinteren, nu hvor den mere smitsomme deltavariant dominerer, og også at der vil ske gennembrudsinfektioner.
- Effekten af sæsonvariationen vil ydermere afhænge af, om der sker spredning af nye virusvarianter med øget smitsomhed. Endvidere kan der ske nye introduktioner af virusvarianter, som vaccinerne vil være mindre effektive overfor, hvilket potentielt vil kunne medføre nye smittestigninger, hvor sæsonvariationen bliver ubetydelig.
- Coronavirus ændrer sig løbende over tid. Mutationer og rekombinationer opstår tilfældigt, men hvis de giver virus en selektiv fordel i forhold til andre varianter, vil det betyde, at den ændrede virus har et bedre potentiale for at sprede sig under et givet selektionstryk. Selektionstrykket i befolkningen har ændret sig over tid, efterhånden som flere og flere har fået antivirale immunrespons, enten fordi de tidligere har været smittet, eller fordi de er blevet vaccineret. Således vil der over tid være forskel på hvilke virusvarianter, der har bedst mulighed for at sprede sig i befolkningen.
- En mere smitsom virus, hvor infektionen er forbundet med øget morbiditet og mortalitet, vil alt andet lige medføre øget pres på sundhedsvæsenet. En virus, der undviger vaccineantistofferne og de antistoffer, man får efter tidligere infektion, vil kunne føre til nye udbrud blandt vaccinerede og tidligere smittede. Den mere smitsomme deltavariant kræver højere grad af immunitet i befolkningen end tidligere varianter, hvis smittespredningen effektivt skal hæmmes. For de virusvarianter, der hidtidigt er observeret, skabes god krydsimmunitet, således at immunitet udviklet efter vaccination med de nuværende vacciner, der indeholder sekvenser fra den oprindelige virus fra tidligt 2020, fortsat giver beskyttelse, især mod alvorlig sygdom og død.
- Betydningen af opståen af nye virusvarianter skal ses i et globalt perspektiv. Jo mindre epidemikontrol jo flere mennesker smittes, og jo mere virus er der til at mutere og rekombinere. Der kan særligt opstå et selektionstryk på virus, når der sker smittespredning i befolkninger, hvor en stor andel er immune på baggrund af enten infektion eller vaccination. Det betyder, at virus, der kan undvige fx vaccineantistoffer, får en fordel.
- Med den uregelmæssige udrulning af coronavirusvaccination på globalt plan vil der være en fortsat risiko for, at nye varianter opstår og kan komme til Danmark med rejsende, og risikoen for at der opstår nye virusvarianter, der undviger vaccineeffekten, stiger også i Danmark i takt med, at der opbygges delvis immunitet i landene omkring os.

Smitte med coronavirus sker via dråbe- og kontaktsmitte og indånding af virusfyldte aerosoler. Større dråber udskilt fra mund og luftveje vil oftest hurtigt falde ned mod jorden, mens aerosoler kan holde sig svævende i luften i en vis tid. Udendørs vil vinden i høj grad blæse aerosolerne bort, mens der i indendørs rum med dårlig luftskifte kan ske en ophobning af virusfyldte aerosoler over tid. Indendørs vil der derfor være en øget risiko for smitte, uanset om der holdes afstand¹, en risiko der forøges med fx sang, råben og fysisk aktivitet. Dråbesmitte afstedkommer endnu en smittevej nemlig kontaktsmitte, idet dråber vil forurene flader i rummet, som dernæst via hænder eller udstyr kan overføres til slimhinderne i mund, næse, eller øjne og medføre infektion. Den relative betydning af dråbesmitte, kontaktsmitte og aerosolsmitte er dermed kontekstafhængig, og i praksis kan der være en glidende overgang mellem dråbe- og aerosolsmitte.

Vurdering af risikoelementer, hvor der skal være særlig opmærksomhed samt hvordan disse kan imødegås

Så længe der er cirkulerende virus blandt befolkningen, og især i de perioder hvor borgere traditionelt opholder sig mere indendørs, vil forsamlingsbegrænsninger, anvendelse af mundbind i visse situationer, og anbefalinger om at holde afstand, hyppigt at udføre håndhygiejne, foretage hyppig udluftning af lokaler, sikre god ventilation med korrekte filtre, luftrensning samt at fastholde fokus på øget rengøring være dæmpende for smittespredningen.

Smitteforebyggende tiltag vil især kunne reducere smitterisikoen i situationer, hvor personer mødes på tværs af sociale netværk, fx arbejdspladser, fitness centre, barer, natklubber, skoler og andre uddannelsesinstitutioner. I andre situationer, hvor kontakt til andre personer er mere sporadisk, fx biblioteker og museer, kan smitterisikoen nedsættes ved et større fokus på kundeflow og adgangsbeholdninger for at undgå mylder. Fokus på let adgang til håndhygiejne vil ligeledes reducere smittespredningen. I særlige situationer, fx lokale udbrud, vil let adgang til mundbind samt adgang til test ligeledes bidrage til at reducere smittespredningen. Det bemærkes, at disse forhold skal tænkes ind i en forsyningslogistik.

Ved udbrud på fx plejehjem kan afstand sikres og risiko for spredning reduceres blandt særligt sårbare ved i en periode at indføre besøgsrestriktioner. Samtidig kan der være fortsat øget fokus på plejepersonalets efterlevelse af hygiejniske forholdsregler, smitteforebyggende tiltag (fx mundbind) samt hyppig testning af personalet og opmærksomhed på vaccinationsstatus. Da vaccinerede godt kan blive smittet og smitte videre, bør test af vaccinerede også gennemføres, når disse dagligt er i kontakt med sårbare klienter. Opmærksomhed på ventilation og rengøring med særligt fokus på kontaktpunkter og -flader i alle lokaliteter, hvor mange mennesker færdes og mødes (kollektiv transport, mødefaciliteter, institutioner, butikker, restauranter mv.) kan reducere smittespredningen. Adgangsbeholdninger og brug af mundbind er generelt effektive midler til at nedsætte risikoen for smittespredning.

¹ ECDC: Guidelines for the implementation of non-pharmaceutical interventions against COVID-19, 24 Sept 2020.

På hospitaler vil det fortsat være muligt at teste patienter ved indlæggelse, og dermed understøtte tiltag for at hindre smittespredning på hospitalerne. Efterlevelse blandt personale, i henhold til de allerede gældende anbefalinger for brug af værnemidler, håndhygiejne og rengøring, vil medvirke til at begrænse risiko for smitte.

I en situation, hvor virus kun er sporadisk til stede, og der er en høj grad af epidemikontrol, kan anbefalinger om hyppig udluftning og rengøring være et understøttende tiltag til at sikre et godt indeklima og kan formentlig medvirke til en lavere forekomst af luftvejsinfektioner mere generelt.

Pandemien indtil nu har vist, at befolkningen er lydhør overfor råd om ikke at deltage i sociale aktiviteter, såfremt man har symptomer på sygdom eller er nær kontakt til en smittet, mhp. at undgå videresmitte.

Forventning til udvikling i smitte i Danmark i lyset af den nuværende vaccineudrulningsplan

Udrulningen af vaccinationsprogrammet har på nuværende tidspunkt medført en betydelig nedgang i hospitalsindlæggelser, intensivophold og dødsfald relateret til covid-19, efterhånden som målgrupperne med størst risiko for et alvorligt forløb af covid-19, er færdigvaccinerede. Ligeledes forventes et betydeligt fald i smittetalene efterhånden som de yngre aldersgrupper vaccineres, hvor smitteforekomsten igennem epidemien har været højest. Der er således set en betydelig nedgang i smittetalene henover sommeren 2021. Tilsvarende afspejler alderssammensætningen af de smittede de aldersgrupper, der stadig er modtagelige for coronavirusinfektion på grund af mangelfuld vaccinationsdækning. Det drejer sig især om børn og unge. Den stigning, som er set i smitten i disse aldersgrupper, skyldes sandsynligvis en kombination af den gradvise ophævelse af restriktioner og hurtige spredning af den mere smitsomme deltavariant.

I det aktuelle vaccinationsprogram tilbydes alle personer ≥ 12 år vaccination. Dermed er der omkring 777.000 borgere i aldersgruppen 0-11 år, der indtil videre ikke tilbydes vaccine i det generelle vaccineprogram, men der er igangsat internationale forsøg mhp. at teste vaccinerne til mindre børn. Samtidig er det i den seneste runde af prævalensundersøgelsen estimeret, at 10 pct. i aldersgruppen 12-19 år, har beskyttende antistoffer efter overstået infektion.² Det vurderes således, at langt størstedelen af de 0-11 årige, fortsat vil være modtagelige for smitte henover vinteren.

Det er usandsynligt, at der opnås vaccineinduceret flokimmunitet i befolkningen ved det nuværende vaccinationsprogram, da omkring 13 pct. af befolkningen ikke tilbydes vaccination (de 0-11 årige), og ikke alle over 11 år vælger at blive vaccineret, samtidig med at den meget smitsomme deltavariant dominerer i landet, og vaccineeffekten over for infektion med deltavarianten er nedsat i mange aldersgrupper³.

² https://files.ssi.dk/praevalensundersoegelse_runde4

³ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.18.21262237v1.full-text>

For at forstå, hvordan dette spiller ind i epidemikontrol, er det vigtigt at tage udgangspunkt i betragtninger om kontakttallet, dvs. det antal personer som en smittet person i gennemsnit smitter. Dette tal er en simplificering, da vi ved, at alle smittede ikke smitter lige meget; de fleste smitter kun få - eller slet ikke - mens et mindretal smitter rigtig mange ved såkaldte superinfektionsbegivenheder. Derudover er vaccinerede og ikke-vaccinerede ikke tilfældigt opblandet i befolkningen, og der vil være ikke-vaccinerede børn samlet i daginstitutioner og skoler.

Det *basale kontakttal* kaldes R_0 (R nul). Dette er et mål for, hvor mange en smittet person smitter, hvis alle de, som personen er i kontakt med, er modtagelige for at blive smittet. For de oprindelige coronavirusvarianter var dette tal 2-3 personer – for deltavarianten er det af CDC estimeret til at ligge på 6-9 personer. Det er værd at bemærke, at dette estimat er opgjort i løbet af sommermånederne, hvor mange bruger relativt meget tid udendørs.

Ved brug af en simpel formel kan man beregne hvor mange i befolkningen, der skal have absolut beskyttende immunitet overfor virus for, at man får opbygget flokimmunitet (estimeret flokimmunitets niveau = $1 - 1/R_0$). Deraf følger, at flokimmunitet ved den oprindelige variant ville opnås ved ca. $1 - (1/3)$ svarende til 67 pct. immunitet, mens der ved delta er tale om $1 - (1/9)$ svarende til 89 pct. immunitet. Men virkeligheden er mere kompliceret fordi vaccination – eller tidligere infektion – ikke medfører, at man får 100 pct. beskyttelse mod at blive smittet igen. Sagt på en anden måde er vaccineeffektiviteten ikke 100 pct., og det at man har været smittet tidligere, beskytter ikke en 100 pct. mod at blive smittet igen. Derfor er man nødt til at medtage vaccineeffektiviteten, når man udregner flokimmunitetsniveauet.

Hvis befolkningen består af en blanding af smittede og immune personer (fordi de enten er blevet vaccineret eller har været smittet tidligere) kaldes kontakttallet R_e (the effective reproductive number) eller på dansk det *reelle kontakttal*. R_e er defineret som: $R_e = R_0 \cdot (1 - x \cdot ve)$, hvor 1 er hele befolkningen, 'x' er andelen af befolkningen der er vaccineret, og 've' er vaccineeffekten.

Det reelle kontakttal viser, hvordan epidemien udvikler sig. Hvis R_e er >1 , altså hvis en smittet person i gennemsnit smitter mere end *en* anden person, er epidemien i vækst. Hvis $R_e=1$, så er epidemien stabil, fordi hver smittet person i gennemsnit smitter en anden person. Hvis R_e er <1 , så er epidemien aftagende, fordi ikke alle smittede bringer smitten videre. For at få kontrol over coronaviruspandemien i Danmark, er det vigtigt at forsøge at få R_e ned under 1.

Hvis vi havde haft de nuværende mRNA-vacciner parat i starten af coronaviruspandemien, og vi regner med at 80 pct. ville have taget imod vaccinen, og at vaccine effektiviteten var 94 pct., så ville R_e være: $R_e = 3(1 - 0.8 \cdot 0.94) = 0.74$. Fordi R_e er <1 , betyder det, at vi ville have opnået vaccineinduceret flokimmunitet sidste år.

Vi er fortsat i gang med at vaccinere, mens den smitsomme deltavariant spreder sig. Vaccinerne indeholder spikeproteinet fra de oprindelige coronavirusvarianter og er mindre effektive over for deltavarianten. Vaccineeffekten er faldet fra ca. 94 pct. til ca. 88 pct., når vi ser på beskyttelse mod at blive smittet. Tallene varierer

lidt mellem forskellige studier, men ligger omkring dette niveau. Heldigvis er den vaccineinducerede beskyttelse mod alvorlig sygdom og død faldet mindre, men for smittekontrol er dette ikke relevant.

Selv hvis vi antager, at alle over 11 år bliver vaccineret, vil vores nuværende situation være at $Re = 6(1-0.87*0.88) = 1.41$ eller $Re = 9(1-0.87*0.88) = 2.11$.

Hvis vi antager, at 10 pct. over 11 år vælger ikke at blive vaccineret, vil vores nuværende situation være at $Re = 6(1-0.77*0.88) = 1.93$ eller $Re = 9(1-0.77*0.88) = 2.90$. Sidstnævnte Re svarer til R_0 for de originale coronavirusvarianter. En begrænsning ved disse beregninger er dog, at de ikke medtager immunitet erhvervet gennem naturlig infektion.

På trods af dette er konklusionen, at hvis vi bruger vaccination som det eneste redskab til at hæmme smittespredningen, vil vi selv under de bedste betingelser have en voksende epidemi i Danmark, da Re vil være >1 .

Over tid vil det sandsynligvis være således, at både de, der vælger ikke at blive vaccineret samt de 0-11 årige vil blive smittet med coronavirus. Dette vil øge immuniteten i befolkningen, men det vil tage tid og vil medføre sygdom, senfølger og nogle dødsfald i disse grupper.

Derudover vil smittespredning fortsat også ramme sårbare vaccinerede grupper, hvor vaccineeffekten er nedsat, og hvor effekten falder relativt hurtigt over tid. Dette vil medføre, at alvorlige covid-19 forløb og død over tid vil stige blandt ældre medborgere og visse patientgrupper, der ligegyldigt hvilken alder de har, er særligt sårbare pga. fx cancerbehandling, transplantation, medfødte immundefekter, diabetes, behandling af autoimmune sygdomme etc.

Det er ekspertgruppens vurdering, at vaccinerne virker, men også at de ikke for nuværende kan stå alene. Det er nødvendigt at gøre mere for at presse Re ned. Ellers risikerer vi, at smitten i efteråret og vinteren løber løbsk – lokalt eller national.

Mulighed for at styrke immuniteten i befolkningen

Der er flere muligheder for at mindske Re ved at styrke effekten af vaccinationsprogrammet. For det første er det vigtigt at øge andelen af vaccinerede i befolkningen så meget som muligt (at øge 'x' i $Re = R_0*(1-x*ve)$).

Derudover er det vigtigt at øge effekten af de nuværende vacciner i de befolkningsgrupper, som ville blive hårdest ramt af coronavirus (at øge 've' i $Re = R_0*(1-x*ve)$). Dette kan gøres ved, at booste vaccineeffekten ved at give et tredje mRNA-vaccinestik til ældre og sårbare. SSI har vist, at 've' for plejehjemsbeboere kun er ~64 pct. sammenlignet med 90 pct. for sundhedspersonale (aldersgennemsnit 49 år)⁴. Denne undersøgelse blev foretaget mens de originale coronavirusvarianter dominerede og alfavarianten var i vækst. I den nuværende situation, med deltavariant dominans, vil plejehjemsbeboeres 've' sandsynligvis falde med ~8 pct.

⁴ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.08.21252200v1>

eller mere⁵ dvs. til ~56 pct. Selv hvis der ikke er et fald i deres vaccineinducerede immunrespons over tid. Den lave 've' taler stærkt for, at indføre boosterstik til ældre, som en beskyttelse mod ekstra smitsomme varianter.

Man kan også forestille sig, at de nye 'variantvacciner', som Pfizer, Moderna og andre udvikler, vil have en øget 've', men de er ikke for nuværende tilgængelige.

Ud over de ældre og sårbare tyder foreløbige data fra Island på, at gennembrudsinfektioner ses hyppigere hos de, der er vaccineret med Johnson og Johnson end andre vacciner. Johnson og Johnson er tilbudt i det private vaccinationsprogram og er fortrinsvis givet til personer <45 år.

Det er dog tvivlsomt, om man vil kunne få R_e ned under 1 ved disse tiltag alene, især når efteråret og vinteren tager fat og folk rykker indendørs i større omfang. Vi ved, at coronavirus smitter ca. 20 gange mere effektivt indendørs end udendørs pga. øget smittespredning via virusfyldte aerosoler. Dette kan presse estimer af deltavariants R_0 op. Det er dog klart, at desto flere, der er vaccineret, og desto bedre vaccinen virker hos især udsatte grupper, desto mindre bliver presset på hospitalsvæsnet. Det betyder, at der bliver behov for færre yderligere tiltag.

De ubekendte faktorer der påvirker muligheden for epidemi kontrol

Epidemien vil udvikle sig dynamisk og selvom vi ved mere om, hvordan coronavirus smitter, og hvordan vi kan kontrollere smittespredningen, end vi gjorde sidste efterår, er der stadigvæk mange uafklarede videnskabelige spørgsmål.

Vi har endnu ikke en god forståelse af, hvor godt vaccinerne virker – og hvor længe immuniteten er beskyttende – i forskellige aldersgrupper og sårbare grupper. Både internationale og danske studier er i gang med at undersøge dette.

Det er fx muligt, at vaccineeffekten hos ældre vil falde under et beskyttende niveau i løbet af få måneder i efteråret eller til vinter. Hvis smittetrykket på daværende tidspunkt er højt, forventes en hurtigt stigning i antallet af indlagte med covid-19 der - samtidig med influenza sæsonen - vil medføre en belastning af sundhedsvæsnet.

Derudover kan det ikke udelukkes, at nye bekymrende virusvarianter vil opstå globalt og spredes til Danmark. Disse kan potentielt både være mere smitsomme, omgå det vaccineinducerede immunrespons bedre, samt være mere sygdomsfremkaldende. Det er derfor vigtigt, at fastholde og styrke overvågningen af nye varianter både med individdiagnostik og spildevandsovervågning, med henblik på at holde smittespredningen i landet under kontrol.

Sæsoneffekt

Sæsonvariation er velbeskrevet for en række endemiske virale luftvejsinfektioner, fx influenza, respiratorisk syncytial virus (RSV) og almindelige humane coronavirusinfektioner, hvor der under normale forhold ses opblussen i smitten i vinterhalvåret og markant nedgang i sommerhalvåret. Sæsonvariationen i luftvejsvirus

menes at skyldes en kombination af meteorologiske faktorer såsom temperatur, UV-stråling og luftfugtighed, adfærsændringer når vejret skifter (vi rykker sammen indendørs), samt ændringer i modtageligheden for virus i populationen, der til dels afhænger af tidligere infektioner og alder. Derudover ved vi, at de klassiske luftvejsvirus udbredelse påvirker hinanden (fænomenet kaldes virusinterferens) og forårsager, at de specifikke luftvejsinfektioner oftest kommer i karakteristiske bølger efter hinanden i løbet af efteråret og vinteren og sjældent topper samtidigt. Hvordan – eller om - virusinterferens spiller ind i smittespredning med coronavirus vides ikke, dog må forventes samtidig smitte med coronavirus og influenza og tilfælde af børn, der er smittet med både coronavirus og RSV er blevet rapporteret.

Erfaringer fra foråret og sommeren 2020 indikerer, at også coronavirus har en betydelig sæsonvariation. Ekspertgruppen for matematisk modellering af covid-19, har ud fra svenske og danske meteorologiske data fra foråret og sommeren 2020, estimeret effekten af sæsonvariation for coronavirus til en reduktion i smitteraten på ca. 30-40 pct. fra vinter til sommer⁶. Dog er der set højere smitteniveauer i forlængelse af genåbningen i foråret 2021, hvilket i overvejende grad kan tilskrives fremkomsten af alfavarianten og dermed en ændret smitsomhed hos virus. Den øgede smitsomhed af alfavarianten opvejer således størstedelen af sæsonvariationen, der blev estimeret for de oprindelige coronavirusvarianter.

Der foreligger ikke estimater for, hvorledes sæsonvariationen udvikler sig fra sommer til vinter for den nuværende dominerende deltavariant, hvorfor effektens størrelse er uvis. En mulig introduktion af nye bekymrende virusvarianter i efteråret eller til vinter vil øge denne usikkerhed.

Virusevolution

Blandt mennesker findes der fire endemiske corona vira (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, og HCoV-HKU1), der giver mild sygdom, og to der har forårsaget - eller forårsager - alvorlig sygdom med høj dødelighed (SARS-CoV-1 (dødelighed ~10 pct.) og MERS-CoV (dødelighed ~30-35 pct.)). SARS-Cov-2 er den nyeste humane coronavirus, og den ændrer sig løbende ligesom andre coronavirus og mere generelt RNA virus. Derfor sker der en ophobning af ændringer i genomet over tid. Siden de første tilfælde af SARS-CoV-2 blev rapporteret i Wuhan i december 2019 har mere end 223 millioner mennesker været smittet og mere end 4,6 millioner mennesker er døde.⁷ Disse tal er konservative på grund af underdiagnostik og underrapportering.

Virus ændrer sig vha. to primære mekanismer; den ene er ved ophobning af enkelte mutationer ('punkt mutationer') over tid. Mutationerne skyldes, at den virale polymerase tilfældigt fejl-inkorporerer nucleotider, når den kopierer sig. Den virale

[L-text](#)

RLINK "<https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/modelberegninger/teknisk-baggrundsrapport-26032021.pdf?la=da>" <https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/modelberegninger/teknisk-baggrundsrapport-26032021.pdf?la=da>

⁷ [COVID Live Update: 222,903,649 Cases and 4,603,035 Deaths from the Coronavirus - Worldometer \(worldometers.info\)](#) – 08. september 2021

polymerase kan også ved en fejl komme til at 'hoppe over' et, eller et par, baser i genomet, så der tabes baser i den nydannede virus, dette kaldes en 'deletion' og ses mere sjældent end fejlinkorporeringer. Den anden mekanisme er ved rekombination, dvs. ved udveksling eller ekstra indsættelse af større stykker genetisk materiale. Rekombination kan potentielt finde sted mellem to coronavirusvarianter, mellem coronavirus og andre humane eller dyre coronavirus, eller mellem coronavirus og værts RNA.

Virusændringer opstår tilfældigt, men kun hvis de giver virus en selektiv fordel i forhold til andre varianter vil den ændrede virus have et bedre potentiale for at sprede sig. Om de spredes hurtigt globalt afhænger dels af tilfældigheder og dels af rejseaktivitet og indrejserestriktioner. Jo flere der er smittede, jo større variation vil virus overordnet udvikle. Siden januar 2020 har der globalt været flere bølger af smitte og siden november 2020 har der været bølger af smitte præget af distinkte virusvarianter i forskellige dele af verden.

Naturlig selektion vil fremme forekomsten af varianter, der kan smitte værten hurtigere og mere effektivt. De ændringer, der ikke medfører en selektiv fordel for virus, eller nedsætter virus evne til at smitte, vil ikke sprede sig.

Nogle eksempler på ændringer, der øger virus evne til at komme ind i celler, ses i spike glycoproteinet, hvor N501Y mutationen øger bindingen til den cellulære ACE2 receptor og P681H-mutationen gør furin kløvningen mere effektiv og fremmer dermed fusionen mellem virus og målcellen. Andre mutationer har større effekt på virus evne til at omgå det antivirale immun respons, fx E484K i spike, der er vist at nedsætte effekten af neutraliserende antistoffer hos personer, der tidligere var smittet med en af de originale coronavirus varianter eller var blevet vaccineret. E484K-mutationen i en virus øger således risikoen for re-infektion af tidligere smittede samt infektion af vaccinerede personer.

Ændringer i spike glycoproteinet, der øger virus evne til at binde til den cellulære ACE2 receptor og/eller fusionere med mål cellen, og/eller omgå det antivirale immun respons, ses i alle bekymrende virusvarianter ('variants of concern' VOC), samt i de fleste virusvarianter af interesse ('variants of interest' VOI)⁸ også kaldes 'variants under investigation' VUI⁹, selvom VOI og VUI klassifikationen ikke altid fuldstændigt overlapper tidmæssigt.

Der forekommer mutationer - og kan forekomme rekombination - i hele virusgenomet. En ændring i nsp12 (P323L) øger aktiviteten af den virale polymerase og medfører øget virusproduktion i inficerede celler. Andre ændringer identificeret bl.a. i alfavarianten ser ud til at øge virus evne til at omgå det innate immun respons, særligt interferon responset (ændringer i ORF8, nsp 6 deletioner, og punkt mutationer, der ændrer virus gen-ekspression). Nogle af disse ændringer menes at være associeret med alfavariantens øgede morbiditet og mortalitet.

⁸ CDC, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>

⁹ UK, <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-cases-data>

Endnu ser coronavirus ikke ud til at have indkorporeret nogle nye genelementer fra andre virus eller fra værts RNA. Forsøg viser, at et interferon-stimuleret gen produkt (adenylate synthetase 1 (OAS1)) er vigtigt for cellens kontrol over coronavirus replikation. OAS-1 er også vigtigt for cellers kontrol over replikationen af andre humane coronavira, fordi det inducerer RNaseL, der kan nedbryde virus. Som modsvar på dette cellulære forsvar har naturlig selektion medført, at fx HCoV-OC43 har indkorporeret det cellulære gen for enzymet PDE. Dette er et resultat af en rekombination med værts RNA og har været gavnligt for HCoV-OC43, fordi PDE nedbryder RNaseL. Det er en bekymrende mulighed, at den nye coronavirus også kunne inkorporere PDE ved rekombination med enten værtscelle RNA eller HCoV-OC43 i en dobbeltinficeret person. Hvis det skete, ville effekten af det innate immunrespons mindskes, hvilket kunne føre til øget virus transmission og morbiditet.

En virusvariants smitsomhed og sygdomskaraktistika afgøres af sammensætningen af hele genomet – og eventuelle interaktioner mellem enkelt mutationer, deletioner og mellem disse og rekombinate genområder - og det er ikke muligt fuldstændigt at forudsige en virusvariants karakteristika på baggrund af sekvensen alene.

Det er dog slående, at der er en høj grad af ensartet (konvergent) evolution og at fx bekymrende mutationer som E484K i spike ses i mange VOC (variants of concern), der ellers ikke er nært beslægtede. Det er derfor muligt at karakterisere virusvarianter som VOI/VUI (variants of interest/variants under investigation) på baggrund af sekvensen alene, mens sekvens og epidemiologiske data omkring udbredelse, morbiditet og mortalitet er afgørende for, at karakterisere en variant som en VOC. Eksperimentelle data er vigtige for en mere fuldstændig forståelse af virusvarianters fænotype. Men da det kan tage tid at opnå fuldstændig viden om nye varianter, kan der være usikkerhed om behovet for eskalation af håndteringen, hvor beslutningstagere kan risikere at skulle agere uden tilstrækkeligt vidensgrundlag.

Endelig skal nævnes, at visse ændringer i sekvensen vil kunne påvirke diagnostikken, hvis ændringerne fx sidder i områder, hvor de små primere sætter sig, der er nødvendige for at køre en diagnostisk PCR-tests. Det vil således blive relevant, at justere den etablerede mikrobiologiske diagnostik for at opretholde sensitiviteten og specificiteten af de etablerede protokoller.

Hvordan vaccination ventes at påvirke coronavirus evolution

Efterhånden som en større andel af de globale befolkninger har været smittet, eller/og er blevet, eller bliver, vaccineret mod coronavirus, vil der forekomme et stærkere og stærkere selektionstryk på virus. I lande med en høj vaccinationsdækning vil dette selektionstryk primært skyldes vaccinerne. Dette vil medføre, at virusvarianter, der er gode til at omgå det vaccineinducerede immunrespons, vil have en fordel frem for andre varianter. Hidtil har nogle VOC (alfa- og deltavarianten) spredt sig mere effektivt globalt end andre (fx gamma og beta). Dette mønster kan dog ændre sig, når vaccination bliver mere udbredt og selektionstrykket på virus vokser, da gamma og beta omgår det vaccineinducerede immunrespons bedre end alfa og delta.

Så længe der er omfattende coronavirusepidemier i områder, hvor der samtidig vaccineres, og hvor mange derfor har nogen immunitet mod virus pga. tidligere infektion og/eller vaccination, øges risikoen for, at virus inkorporerer bekymrende ændringer. Disse ændringer vil øge risikoen for nye bølger af infektion med varianter, som delvist eller helt kan omgå befolkningens immunitet over for coronavirus. Et eksempel på dette er den anden bølge af smitte i byen Manaus i Brasilien, hvor ~76 pct. af byens befolkning blev smittet med originale coronavirusvarianter mellem april til oktober 2020, men hvor byen alligevel fik en voldsom coronavirus-epidemi omkring nytår 2021 med gammavarianten¹⁰.

Tilsvarende stærke selektionstryk og flugtmutationer kunne potentielt udløses af brug af monoklonale antistoffer mod coronavirus og antiviral terapi. En mulig strategi til at undgå resistens, er brug af kombinationsterapi af monoklonale antistoffer, da dette ville gøre det mere vanskeligt for virus effektivt at undslippe antistofferne. Samme strategi vil gælde for brug af antivirale midler og er med held brugt til behandling af HIV-1. Endvidere er det vigtigt at målrette disse behandlinger, så de kun bruges i de patienter, hvor det er absolut nødvendigt.

Læringspunkter fra studier af coronavirus blandt dyr

Diverse coronavirusinfektioner i dyr og mennesker er blevet studeret i årtier, og erfaringer herfra kan være relevante for at forsøge at få et billede af mulige fremtidige scenarier for coronavirus evolution og vaccineeffektivitet.

En kyllingecoronavirus, infektiøs bronchitis virus (IBV), forårsager luftvejsinfektioner i kyllinger. En kombination af mutationer, translokationer, deletioner og rekombination mellem forskellige IBV varianter har ført til en kompleks population af IBV varianter. Kyllinger bliver vaccineret mod IBV, og IBV spikeproteinet alene kan give god beskyttende immunitet. Desværre har det vist sig, at blot få mutationer i IBV spike er nok til, at disse muterede varianter i høj grad, eller fuldstændigt, kan omgå det vaccineinducerede immunrespons. Jo mere forskellig IBV varianten er fra den IBV sekvensvariant, der er indsat i vaccinen, jo dårligere beskytter vaccinen mod sygdom. For kyllinger har det medført, at disse først vaccineres med en hæmmet udgave af levende IBV og derefter boostes med diverse inaktiverede vacciner for at opnå krydsimmunitet overfor forskellige IBV varianter.

Selvom Kina har udviklet en levende svækket coronavirusvaccine, er det sandsynligvis en meget dårlig og potentiel farlig ide at benytte denne. Erfaringer fra brug af en levende svækket version af transmissible gastroenteritis virus (TGEV) i grise har vist, at denne vaccinevirus kan rekombinere med den nærtbeslægtede porcine epidemic diarrhoea virus (PEDV, en deletionsvariant af TGEV). Som følge af denne rekombination er der udviklet forskellige PEDV varianter, hvoraf nogle har en morbiditet på 80-100 pct. og en mortalitet på 100 pct. Omvendt vil udbredt smitte af de milde varianter af PEDV beskytte svin mod den mere alvorlige TGEV, som ikke er set i Danmark.

Der vaccineres i øjeblikket med mRNA-vacciner, som indeholder en spikesekvens fra de originale coronavirusvarianter. Erfaringer fra IBV vaccination viser, at kun

¹⁰ <https://science.sciencemag.org/content/371/6526/288/tab-pdf>

få spikemutationer i dette system kan medføre delvist eller komplet tab af vaccineeffekt. Hvorvidt dette scenario er/bliver relevant for de nuværende coronavirusvacciner vides ikke, men muligheden bør skærpe fokus på, at forhindre import af VOC og VOI/VUI.

De nuværende mRNA-vacciner har signifikant mindre effekt over for betavarianten. Ligeledes er der en nedsat vaccineeffekt over for gammavarianten, der opstod i Brasilien. Beta- og gammavarianten fortsætter med at akkumulere ændringer, ligesom alle andre coronavirusvarianter. Fx er der fremkommet en variant i Columbia, der minder om betavarianten (21H/B.1.621), og som 30. august 2021 af WHO blev erklæret en VOI/VUI og fik det græske navn Mu. Hvorvidt denne bliver en VOC vides endnu ikke. Tilsvarende blev der i august 2021 observeret en potentiel bekymrende variant i Sydafrika, C.1.2¹¹. Denne variant kombinerer mange af de mutationer, der findes i de kendte VOC. Dens genom sekvens er den, der er mest forskellig fra de originale coronavirussekvenser, inklusive den sekvens der er brugt i coronavirusvaccinerne. Dette betyder, at den potentielt vil være bedre til at omgå det vaccineinducerede immunrespons end andre kendte varianter.

Jo flere der bliver vaccineret i områder, hvor der er kraftige coronavirusepidemier, og hvor en del af befolkningen har nogen immunitet pga. tidligere infektion, jo stærkere selektionstryk vil der være på virus til at omgå de antivirale immunrespons, og jo større risiko vil der derfor være for, at en virusvariant, der effektivt undslipper immunrespons, spreder sig.

Erfaringer fra studier af en kattecoronavirus, feline enteric coronavirus (FEC), har vist, at der i ca. 10 pct. af smittede katte opstår ændringer i - eller omkring - spikeproteinets furin kløvningsite, der ændrer hvilke celler i katten, der kan inficeres. Disse ændringer gør, at FEC i stedet for kun at inficere mave-tarm-kanal celler kan inficere hvide blodceller. Dette forårsager en ny sygdom, feline infectious peritonitis, som har en højere morbiditet og mortalitet end tarmsygdommen. Tilsvarende ændringer, der udvider antallet af målceller for virus, er set i IBV, hvor visse varianter kan inficere celler i nyre, æggeledere og testes; disse medfører også mere alvorlig sygdom. Ændringer, der giver coronavirusen mulighed for at smitte nye celletyper, er (endnu) ikke observeret, omend mutationer omkring spikeproteinets furin kløvningsite er fremkommet (bl.a. P681R eller P681H der er observeret i tre VOC og to VOI)¹².

Selvom de fleste humane coronavirus ser ud til oprindeligt at stamme fra flagermus, stammer en, HCoV-OC43, fra køer. Det er foreslået, at denne kan være resultatet af en rekombination mellem en kocoronavirus og en influenzavirus omkring år 1850-1890. Mange coronavira har en primær vært, men kan også smitte andre dyrearter, fx kan coronavirus også smitte mink, ildere, hamstere, katte mv. MERS kan smitte mennesker, men er endemisk i dromedarer i områder af Mellemøsten. Evnen til at smitte flere arter øger risikoen for udvikling af bekymrende coronavirusvarianter ved rekombination mellem humane og dyrecoronavirus.

¹¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.20.21262342v2.full>.

¹² <https://covariants.org/shared-mutations>

Disse eksempler illustrerer, hvor plastisk coronavirus genomet er, og hvor hurtigt store fænotypiske og funktionelle ændringer kan ske. Tilstedeværelsen af dyrereservoir vil også udfordre fremtidige ønsker om, at eliminere coronavirus fra mennesker, idet der bestandig vil være risiko for en tilbagesmitte fra dyr.

International status

Coronavirus må betragtes i et globalt perspektiv, og det er utænkeligt, at der inden for de kommende år opnås global kontrol. Det skyldes, at vaccinationsudrullningen vil foregå uensartet og muligheden for og/eller viljen til at igangsætte smitteforebyggende tiltag varierer fra land til land. Virus vil næppe kunne elimineres og vil fortsætte med at ændre sig; der vil således sandsynligvis fremadrettet til stadighed opstå nye varianter, *jf. boks 1*. Hvor hurtigt det vil ske vil afhænge af kvaliteten af den globale pandemikontrol. Hvor stor en fare disse varianter vil udgøre for epidemikontrollen i Danmark kan ikke forudsiges, men der er en risiko for, at der vil udvikles varianter, der bedre kan omgå det vaccineinducerede immunrespons, og som måske vil have en højere morbiditet og mortalitet end de nuværende.

Boks 2

Fire mulige hypotetiske scenarier for nye virusvarianter

1) En ny virusvariant med større smitsomhed (også/især) blandt vaccinerede, og øget morbiditet og mortalitet end de nuværende varianter. Disse ændringer kan ske i spikeglycoproteinet eller i andre virusgener ved punkt mutationer og ved recombination. Sandsynlighed for ændringer, der gør virus mere smitsom - også/især blandt vaccinerede - er stor så længe antallet af smittede globalt er højt og vaccinedækningen øges i områder hvor smittetryk er højt.

Effekt: (Lav til) middel/stor. Vaccineeffekten kan formindskes i en hvis grad, om end det er ukendt i hvor høj grad. En højere smitsomhed (bundet i en evne til at omgå det vaccineinducerede immunrespons, primært antistof responset) vil være forbundet med en mindskning af den vaccineinducerede beskyttelse mod sygdom og død (som afhænger både af antistofresponset og nok i endnu højere grad af det cellulære immun respons). En øget smitsomhed, der især er udtalt for allerede vaccinerede, vil øge den negative effekt på epidemikontrollen. Selv hvis vaccinerne stadig har nogen effekt, vil den øgede morbiditet og mortalitet potentielt presse hospitalerne. Hvis den øgede smitsomhed ikke er associeret med en stigning i sygdom og død vil effekten blive mindre og evt. gå fra middel til lav.

2) En ny virusvariant der kan undvige det vaccineinducerede immunrespons. Disse ændringer vil sandsynligvis kræve en recombination mellem spikegener fra forskellige VOC/VUI, mellem SARS-CoV-2 og en anden human coronavirus, eller mellem SARS-CoV-2 og en dyrecoronavirus.

Effekt: Stor eller middel afhængig af hvilken virus recombinationen det sker med. Hvis det nye spikeprotein er meget forskelligt fra det, der sidder i de nuværende vacciner, kan vaccineeffekten formindskes betydeligt eller helt forsvinde. Epidemikontrol kan da kun opnås ved re-vaccination af befolkningen med en helt ny vaccine, og nedlukninger kan blive nødvendige indtil sådan en vaccine findes, og/eller skrappe restriktioner og nedlukninger har bragt situationen under kontrol. Hvis recombinationen sker med en mindre alvorlig human coronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, eller HCoV-HKU1) vil det betyde mindre, da en stor del af befolkningen allerede vil have nogen immunitet mod den virus' spikeprotein. Selvom de ikke har beskyttende immunitet, vil de sandsynligvis ikke blive alvorligt syge. Re-vaccination vil stadig være nødvendig, men epidemien vil ikke komme så meget ud af kontrol, som hvis befolkningen ingen immunitet har.

3) En ny virusvariant med mutationer, der nedsætter effekten af antiviral terapi eller behandling med monoklonale antistoffer. Endnu er der ikke så mange antivirale midler, der har været i brug i længere tid, og brugen af monoklonale antistoffer er ikke så udbredt, at flugtmutationer skønnes at opstå i mange patienter. Som disse behandlingsformer bliver mere brugt, vil presset på virus øges og risikoen for flugtmutationer vil stige.

Effekt: kan ikke afgøres, da der er så få midler med stor effekt, der bruges i stor udstrækning. Det vil sandsynligvis ændre sig relativt hurtigt og vi vil få en bedre forståelse af effekten.

4) En ny virusvariant med øget smitsomhed, men nedsat morbiditet og mortalitet. Som et led i tilpasningen af coronavirus til den menneskelige vært, er det muligt at en virusvariant med øget smitsomhed og nedsat morbiditet og mortalitet kunne opstå. Virus ville da ligesom de kendte mindre farlige humane coronavirus sandsynligvis blive endemisk, relativ ufarlig og infektionsbølger vil blive præget af sæsonvariation

Effekt: Nogle virus bliver mindre alvorlige over tid, andre ikke. Der er i øjeblikket ingen tegn på at coronavirus udvikler sig i retning af at blive mindre alvorlig, kun det modsatte, men det kan ikke afvises at dette vil ske på langt sigt.

Kilde: Scenarier er modificeret fra (<https://www.gov.uk/government/publications/long-term-evolution-of-sars-cov-2-26-july-2021>)