



15. januar 2021

NOTAT. Sundhedsfaglig vurdering af den sydafrikanske variant af SARS-CoV-2

Dette notat forholder sig til den såkaldte sydafrikanske variant. Sidst i notatet inddrages også ganske kort information om andre varianter, herunder en ændret virus-stamme, der i denne uge er fundet i Danmark.

Der er i Sydafrika, siden 18. december, blevet rapporteret om fremkomsten af en ny variant af SARS-CoV-2, der kaldes B.1.351 (men også kendes under navnet "501Y.V2"). Ifølge en risikovurdering fra ECDC¹ blev den set første gang i oktober måned og flere end 300 tilfælde med B.1.351-varianten er blevet identificeret. Ifølge en risikovurdering fra WHO², er denne variant nu den dominerende i tre provinser, hvor dens tilstedeværelse er blevet undersøgt for, Eastern Cape, Western Cape, og KwaZulu-Natal provinserne. Den sydafrikanske variant er forskellig fra B.1.1.7 (tidligere betegnet *den Engelske variant*). De deler dog flere mutationer, herunder en mutation i det receptorbindende område, N501Y (dvs. tyrosin i stedet for asparagin i aminosyreposition nr. 501, som befinder sig det receptor-bindende domæne af spike-proteinet).

Ifølge en karakteristik af varianten foretaget af sydafrikanske forskere³, indeholder den en række forskellige mutationer, herunder to yderligere i det receptor-bindende domæne. Det anføres, at det er muligt, at nogle af disse hver for sig eller i kombination har betydning for virusstammens smitsomhed eller for evt. delvist at kunne undslippe neutralisering fra specifikke antistoffer. Det anføres også, at varianten kan være opstået i Cape Town området i august og siden have spredt sig hurtigt herfra til muligvis på nuværende tidspunkt at være den dominerende variant af SARS-CoV-2 i Sydafrika.

Ifølge risikovurderingerne fra ECDC og WHO, deler varianterne B.1.1.7 og B.1.351 karakteristika. Der findes fortsat ikke beregninger af B.1.351's smitsomhed, men baseret på dens udbredeshastighed, menes den i lighed med B.1.1.7 at være væsentligt mere smitsom, evt. havende en smitsomhed, der er sammenlignelig med B.1.1.7 (der vurderes at have omkring 50-70% øget smitsomhed⁴). Den øgede smitsomhed kan skyldes, at varianternes bedre receptor-bindingsegenskaber, giver dem en øget fitness (bedre vækstbetingelser i kroppen), der evt. leder til en hurtigere livscyklus og til øgede koncentrationer af virus i de øvre luftveje – hvorved virus også smitter lettere fra person-til-person.

Der er ikke rapporter om, at den sydafrikanske variant skulle give anledning til et mere alvorligt sygdomsforløb, hvilket heller ikke er tilfældet for B.1.1.7. Øget smitsomhed vil dog lede til flere syge i et givet tidsrum, et højere smittepres, og et højere pres på hospitalsvæsenet, og derved udgøre et større folkesundhedsproblem. Der er derfor belæg for at være bekymret for, at B.1.351 vil kunne sprede sig vidt i Sydafrika og kunne spredes til en række andre lande, herunder til andre lande i Afrika. Som det har været diskuteret med B.1.1.7's fremkomst, vil en mere smitsom variant give et højere R_0 (det basale smittetal/kontaktallet) og dette vil lede til, at smitteforanstaltningerne skal intensiveres for at kunne undgå en epidemisk udvikling (for at kunne nedbringe kontaktallet til under én). Dette kan blive en udfordring for mange afrikanske lande, og fremkomsten af B.1.351 varsler således en potentielt meget uheldig udvikling.

Der er d. 15. januar 2021 påvist det første tilfælde med B.1.351 i Danmark. Der er tidligere også fundet enkelte tilfælde af B.1.351 i flere andre europæiske lande, herunder



Storbritannien. Påvisning af B.1.351 i Danmark kræver i øjeblikket brug af helgenomsekventering (WGS). Da kun en del af prøverne hidtil er blevet WGS'et, er der en mulighed for, at varianten allerede tidligere har været til stede. På grund af den høje grad af WGS-anvendelse i Danmark i forhold til næsten alle andre lande, står vi dog i en meget gunstig situation med hensyn til muligheden for at påvise og overvåge varianten. Dette gælder særligt nu, hvor WGS-aktiviteten er blevet intensiveret. B.1.351 vil ikke påvises ved anvendelse af den nyudviklede 'delta-PCR' (idet den ikke har den såkaldte 69/70-deletion).

Der har i den internationale presse været refereret bekymring fra forskerside for, om de RNA-vacciner, der nu indføres, giver samme beskyttelse mod B.1.351 som mod den 'oprindelige' virus. Dette er naturligvis vigtigt at få afklaret – der er dog endnu ikke fremkommet omfattende studier, der kan afgøre dette spørgsmål. Dette beror nok især på, at det tager en vis tid at lave de nødvendige videnskabelige analyser, men det må forventes, at der er sat forskning i gang for at belyse sådanne forhold. Blandt de få videnskabelige rapporter, der allerede nu er tilgængelige, er en nylig rapport udgående fra firmaet Pfizer, der sandsynliggør, at antistoffer, der fremkommer efter vaccination, har neutraliserende effekt også på N501Y spike-mutationen⁵, hvilket taler imod en nedsat vaccine-effekt (for så vidt angår denne ene mutation). Omvendt viser et andet studium, at en anden mutation, E484K, som B.1.351-varianten også bærer på, medfører nedsat neutralisation af nogle antistoffer⁶, hvilket er bekymrende. Antistofbindingsstudier er dog næppe tilstrækkelige til at vurdere, hvorvidt vaccinerne vil have nedsat effektivitet, men skal tolkes både i lyset af mængden af antistof, vaccinerne danner under fysiologiske forhold, og det samlede immunrespons på vaccinen. Overordnet set kan det fremføres, at det immunologiske respons efter RNA-vaccination er komplekst og også involverer T-celle-systemet samt memory B-celler. Der er således tale om et tilsyneladende robust respons, der involverer flere sider af immunsystemet end de cirkulerende antistoffer. At vaccinerne som udgangspunkt må forventes at være effektive også mod de nyligt sete virus-varianter, synes at være den gennemgående faglige internationale vurdering; i en nylig udtalelse fra WHO⁷ hedder det således, at de aktuelle vacciner bør give beskyttelse mod de aktuelt observerede virus-varianter samt andre varianter, fordi vaccinerne udøver et bredt immunrespons (der ikke bedømmes at kunne udfordres af de observerede mutationer i virus).

Det er velkendt og forventeligt, at SARS-CoV-2 vil ændre sig, og at varianter vil opstå. WGS-analyserne bruges som nævnt til at identificere egentlige varianter, men viser også at en lang række mindre mutationer forekommer i de virus, der cirkulerer i Danmark, og man ser endda også variationer inden for de enkelte varianter. Man må derfor imødesæ, at mange nye varianter fremover kan blive beskrevet. Udover B.1.1.7 og B.1.351 er en "brasiliansk variant" også blevet beskrevet fornylig⁸. Den indeholder både N501Y og E484K ændringerne. Den har fået betegnelsen P.1 og er ikke på nuværende tidspunkt fundet i Danmark.

En virus-variant, der indeholder E484K aminosyre-ændringen er i denne uge blevet konstateret i Danmark i fire tilfælde. Der er formentlig tale om to forskellige smittekæder. Der er ikke umiddelbart grund til at tro, at denne virus-stamme vil være mere smitsom, men som beskrevet ovenfor er E484K-ændringen vist at medføre nedsat neutralisation af nogle antistoffer, mens WHO dog vurderer, at vacciner også vil virke overfor varianter med denne mutation. Denne virus-stamme kan ikke klassificeres som en af de tre ovenfor nævnte varianter, dvs den tilhører ikke hverken B.1.1.7, B.1.351 eller P.1. Udviklingen følges nøje af Statens Serum Institut. Som nævnt er WGS-indsatsen blevet kraftigt intensiveret, og dette gør,



at varianterne kan påvises, og at vi kan overvåge udviklingen. Styrelsen for Patientsikkerhed er orienteret og laver skærpet smitteopsporing.

Det bemærkes, at nærværende notat er udarbejdet inden for en kort tidsramme. Der skal derfor tages forbehold for, at det givte tidsrammen ikke nødvendigvis har været muligt at læse al videnskabelig litteratur på området. SSI følger dog løbende udviklingen på området.

Referencer:

- 1) ECDC, 29. december 2020: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-sars-cov-2-variants-eueea>
- 2) WHO, 31. December 2020: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
- 3) Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa"; pre-print artikel udgået fra Sydafrika beskrivende den nye variant: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.21.20248640v1>
- 4) "Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England" I dette pre-print arbejde fra London School of Hygiene and Tropical Medicine er B.1.1.7-variantens øgede smitsomhed beregnet til at være 56% højere (95% credible interval: 50-74%): https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/uk-novel-variant/2020_12_23_Transmissibility_and_severity_of_VOC_202012_01_in_England.pdf
- 5) "Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera"; pre-print studium, 7. januar 2021: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.425740v1>
- 6) "Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies"; pre-print studium, 4. januar 2021: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.425021v1.full.pdf+html>
- 7) WHO, videnskabs-session om virus-varianter, 8. januar 2021: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-20---covid-19---variants-vaccines>
- 8) "Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil"; 12. januar 2021: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/10108-covid19-33-en.html>