



21. juni 2022

Opdateret risikovurdering af SARS-CoV-2 omikron subvariant BA.5, BA.2.12.1 og BA.4

Baggrund

I løbet af foråret 2022 har omikron ændret sig yderligere, og udgøres nu af en lang række af undervarianter, der hver har ændringer i blandt andet spike proteinet, der kan have betydning for spredning, bl.a. grundet såkaldt "immune evasion". Iblandt disse er særligt undervarianterne BA.5, BA.2.12.1 og BA.4, der evolutionsmæssigt kan betragtes som undervarianter af BA.2, under særlig overvågning internationalt, da man i flere lande har observeret stigende smitteforekomst sammenfaldende med, at disse varianter udgør en stigende relativ andel af sekventerede prøver. ECDC har tilføjet BA.4 og BA.5 særskilt til listen over VOC grundet deres potentiale til at forårsage en stigning i smittetilfælde i Europa henover sommeren. WHO har beholdt dem under omikron-hovedvarianten grundet deres fortsat lave prævalens globalt samt manglende data vedrørende deres evne til at forårsage alvorlig sygdom sammenlignet med BA.1/BA.2. Både BA.5, BA.2.12.1 og BA.4, er observeret i Danmark, og de har over de seneste uger udgjort en stigende andel af de sekventerede prøver (se tabel i bilag). I denne risikovurdering er der fokus på BA.5, idet den nu er den dominerende variant, ligesom andelen af inficerede med BA.5 er stigende, og det er varianten med den højeste vækstrate.

Genetiske og immunologiske karakteristika ved BA.5, BA.2.12.1 og BA.4

I forhold til mutationer i spikeproteinet har BA.4 og BA.5 karakteristika som er identiske, og begge undervarianter er tættere beslægtet med BA.2 end BA.1. Begge undervarianter indeholder mutationen S:L452R, der også findes i deltavarianten og som ses i nogle få BA.2 varianter samt mutationen S:F486V, der kun blandt omikron subvarianterne ses hos BA.4 og BA.5. Begge disse mutationer er associeret med nedsat følsomhed over for antistoffer dannet efter vaccination og/eller infektion med tidligere varianter. Derudover har både BA.4 og BA.5 deletionen S:DEL69/70, som kun sporadisk ses blandt andre BA.2 varianter, men ses i en høj andel af både BA.1 og BA.3, og kendes fra tidligere VOC som Alfa. Hverken BA.4 eller BA.5 har mutationen S:Q493R, men denne findes i BA.2.12.1, og er udbredt i andre omikron varianter, og er sandsynligvis nødvendig for stærk binding til ACE2 receptoren. BA.2.12.1 karakteriseres også ved mutationen S:S704L, der hverken findes hos BA.4 eller BA.5.

Samlet set viser flere neutralisationsstudier, at BA.4 og BA.5 er mindre følsomme end både BA.1 og BA.2 for antistoffer efter vaccination alene og hybridimmunitet (vaccination+infektion). Af de i EU godkendte terapeutiske monoklonale antistoffer, har Evusheld bevaret in vitro neutralisation imod BA.2.12.1 og BA.5/BA.4. BA.4 og BA.5 vil som gruppe kunne opfanges på variant-PCR, og interne undersøgelser viser, at dette er med en sensitivitet over 90%.

Internationalt

De fleste lande i og omkring Europa rapporterer om en fortsat stigende andel af særligt BA.5 blandt de positive prøver i juni måned. Andelen af BA.5 er i Portugal 84% (uge 22); Israel 40% (uge 23); Østrig 33,9% (uge 21); Frankrig 24% (uge 22); Tyskland 24% (uge 22); Skotland 20%



(uge 22). Der pågår i flere af landene undersøgelser af risikoen for re-infektioner samt alvorlighedsgraden af sygdom ved BA.5 smitte.

Sydafrika nåede toppunktet af deres BA.4/5-smittebølge i midten af maj. Set i relation til tidligere smittebølger var denne markant mindre målt på antallet af smittetilfælde og indlæggelser. Der skal dog tages forbehold for, at testaktiviteten også lå på et markant lavere niveau sammenlignet med tidligere. Retvisende data vedr. covid-19-dødeligheden i Sydafrika kommer fra deres overvågning af dødeligheden på hospitaler. Antallet af covid-19-relaterede dødsfald på hospitalerne under BA.4/5-bølgen forblev på et meget lavt niveau sammenlignet med de tidligere smittebølger i Sydafrika, der har været omfattende på grund af en relativt lav vaccinationsdækning. Siden april har der været en stigende grad af overdødelighed, der dog fortsat ligger på et lavere niveau sammenlignet med tidligere perioder med høj covid-smitte¹.

I den seneste situationsrapport fra Portugal med data frem til den 13. juni 2022 beskrives en fortsat faldende incidens på tværs af alle aldersgrupper². Kontakttallet er under 1, og positivprocenten er ligeledes faldende, men fra et højt niveau (positivprocenten ligger fortsat på 48,7% for perioden d. 7.-13. juni). Den kumulerede 7-dages incidens er faldet til 1.111 per 100.000 indbyggere fra et toppunkt på 1.920 per 100.000. Toppunktet for den første omikronbølge i Portugal i vinteren 2022 var 4.000 per 100.000. Der skal også i Portugal tages forbehold for en markant lavere testaktivitet under den aktuelle BA.5-bølge. Incidensen har i BA.5-bølgen været højest blandt de 30-59-årige. Udviklingen i antallet af hospitals- og intensivindlæggelser er faldende ift. ugen forinden (hhv. -5% og -9%), og ligger fortsat under niveauet for den første omikronbølge. Antallet af indlagte på intensiv (98) udgør 38% af deres kapacitet. Denne andel var ugen forinden 42%.

I Portugal opgøres ratioen af indlæggelser per smittetilfælde. Denne ratio faldt, da omikron blev dominerende i Portugal, og har siden da ligget stabilt på 0,1, hvilket beskrives som en indikation på en lavere alvorlighedsgrad sammenlignet med tidligere varianter.

Den kumulerede 14-dages dødelighed i Portugal er fortsat stigende, men udviser tegn til stagnation. Den covid-19 relaterede dødelighed ligger stadig på et niveau lidt under den tidligere omikronbølge, men der er set en signifikant overdødelighed siden uge 19³. De Portugisiske sundhedsmyndigheder vurderer at overdødeligheden skyldes covid-19 og ikke andre forhold som fx hede bølge. I Portugal har man udrullet 2. boostervaccination til aldersgrupperne +80 år fra medio maj på baggrund af de observerede smittestigningerne. Dette er også besluttet i Belgien.

I USA ses der en stabilisering i antallet af nye tilfælde siden slutningen af maj, mens antallet af nye indlæggelser har været stigende siden midten af april. Andelen af BA.4 og BA.5 er steget i USA over de seneste uger, og vurderes at ville udkonkurrere subvarianten BA.2.12.1 hen over sommeren. Samlet set udgør BA.4/5 per d. 11-06-2022 ca. 22% af tilfældene i USA, hvilket er en stigning fra 7% to uger tidligere⁴.

¹ <https://www.samrc.ac.za/reports/report-weekly-deaths-south-africa>

² https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/06/20220615_Monitorizacao_COVID-19.pdf

³ <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps/>

⁴ <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>



Udviklingen i Danmark

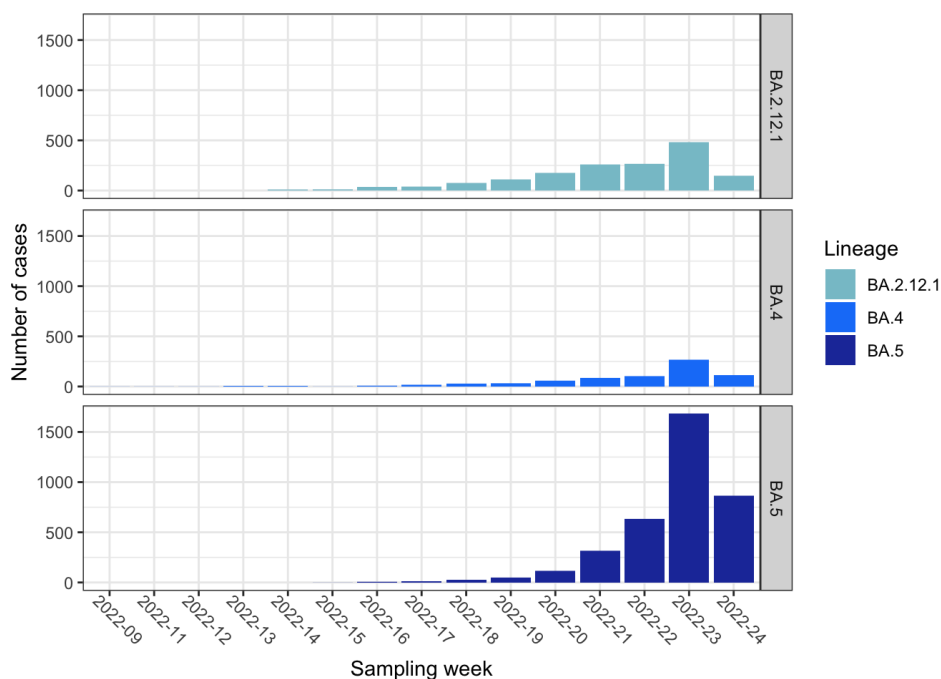
I Danmark har perioden frem til uge 22 været karakteriseret ved en længere periode med et kontinuerligt fald i antallet af nye smittetilfælde og positivprocenter. Siden uge 22 er der set en stigning i antallet af nye tilfælde samt en stigning i positivprocenten på trods af en lav testaktivitet, der dog har været svagt stigende siden uge 22. Incidensen og positivprocenten er højest blandt særligt de ældre aldersgrupper, hvor andelen der har opnået hybridimmunitet er lavest. Der ses også tegn på stigende positivprocent blandt sundheds- og plejepersonale⁵. Parallelt er der over de seneste uger set et signal på stigning i koncentration af SARS-CoV-2 i spildevandet efter et kontinuerligt fald i perioden fra start/medio februar til starten af maj. Dog er det samlede antal smittetilfælde i Danmark fortsat på et lavere niveau sammenlignet med toppen af omikronbølgen omkring overgangen januar-februar 2022.

I Danmark har BA.5, BA.2.12.1 og BA.4 løbende været påvist i de sekventerede PCR-prøver siden marts/april hhv. BA.5 siden 15. april, BA.2.12.1 siden 7. april og BA.4 siden 2. marts. Men der er over de seneste uger set en kraftig vækst i andelen af BA.5, med en fordoblingstid på en uge. Der ses en svag vækst/stagnering i andelen af BA.4 tilfælde og et fald i andelen af BA.2.12.1 tilfælde. Der ses dog en tilvækst i antallet af tilfælde for alle tre varianter, og undervarianterne udgør i uge 24 foreløbigt hhv. 59% (BA.5) og 10% (BA.2.12.1) pr. 21. juni. BA.4 udgør foreløbigt 8%, og vurderes ikke at udvise samme vækst som BA.5. Her skal det nævnes, at der i foregående risikovurdering var en række sekvenser, der ikke kunne tilskrives en variant grundet en ændring i det bagvedliggende software, der bruges til variantklassificering. Udfordringen blev løst ved at ændre nogle softwareparametre, og mange af genomerne, der tidligere ikke kunne tilskrives en variant, er nu annoteret som BA.5. Derfor ses et endnu større spring ift. seneste risikovurdering.

Der er i Danmark samlet set 3.687 tilfælde med BA.5 og 1.588 tilfælde med BA.2.12.1. Mønstret i aldersmæssige og geografiske fordeling er sammenlignelige for BA.5 og BA.2.12.1, og er også sammenfaldende med den generelle aldersmæssige- og geografiske fordeling. I perioden fra den 1. maj – 14. juni 2022 var forekomsten af reinfektioner 11,7% (95% CI: 10,7%-12,8%) for BA.5 og 8,5% (95% CI: 7,2%-10%) for BA.2.12.1 sammenlignet med 6,1% (95% CI: 5,7%-6,5%) generelt i perioden, men der skal tages forbehold for, at der er tale om små tal, og at størstedelen af tilfældene med BA.5 og BA.2.12.1 ligger i de seneste uger, og der kan dermed være en større sandsynlighed for reinfektioner alene pga. tiden. Beregninger fra SSI viser, at personer der har haft en infektion i perioden hvor omikronvarianten var dominerende, har mindre risiko (odds ratio på 0,075 [0,056-0,102]) for at blive smittet med BA.5 end personer, der ikke har en tidligere infektion i samme periode (i studiet er alle vaccineret). Hybridimmunitet med antaget omikron-infektion beskytter derfor bedre mod smitte med BA.5 end vaccineimmunitet. Den absolutte risiko for en gennembrudsinfektion er dog ikke medtaget i analysen, og der kan derfor ikke konkluderes på vaccineeffektiviteten mod BA.5 ift. tidligere varianter.

Figur 1. nedenfor viser udviklingen i de tre varianter i perioden fra uge 9 til uge 24. Der gøres opmærksom på, at der fortsat sker efterregistrering, og data for uge 24 er derfor foreløbige og ufuldstændige.

⁵ <https://covid19.ssi.dk/overvagningsdata/ugentlige-tendenser-for-covid-19-og-andre-luftvejsinfektioner>



Der er foreløbigt registreret meget få indlæggelser blandt personer med påvist BA.5 svarende til 1,7% af de inficerede (95% CI: 1,3%-2,2%) (62 indlagte blandt 3.672 tilfælde) og for BA.2.12.1 svarende til 1,8% (95% CI: 1,2-2,6%) (27 indlagte blandt 1.503 tilfælde) i perioden 1. maj til 20. juni. I samme periode var andelen af indlæggelser blandt øvrige påviste tilfælde samlet på 3,5% (95% CI: 3,3%-3,9%) (eksl. BA.4). Der er fortsat for lidt data til at estimere alvorligheden af BA.5 i Danmark.

Analyse af vækstrater

Nedenfor præsenteres estimerede vækstrater for de nuværende subvarianter med udgangspunkt i metoden benyttet til at estimere vækstrater for omikronvarianterne BA.1 og BA.2 i uge 4 til 11. Den anvendte metode er beskrevet nærmere i Notat Vækstrater for BA.1 og BA.2 fra 8. februar 2022⁶. I denne opdatering er der skiftet til at benytte data fra 21 dages perioder – samlet på 3 uger for at gøre estimerterne mere robuste end med den tidligere benyttede ugedagseffekt.

De estimerede vækstrater er omregnet til ugentlige vækstrater og præsenteret i figur 1. Figur 1 er opdelt efter om personer har tidligere overstået infektion. I analysen forstås BA.2 som BA.2 samt alle undervarianter på nær BA.4, BA.5 og BA.2.12.1. Det ses, at de højeste vækstrater er for BA.5 i gruppen, som ikke tidligere er testet positiv. Det forventes, at vækstraterne for grupperne med og uden tidligere infektion efter kort tid vil nærme sig hinanden på samme måde som det skete med BA.1 og BA.2 tidligere i år. Det må tillige forventes, at vækstraterne stille og roligt vil falde i takt med, at flere har overstået infektion med den ene eller den anden variant.

Det ses, at BA.2 har haft negative vækstrater i hele perioden fra d. 23. maj til d. 12. juni. BA.2.12.1 har udgjort mindst 2%, og har haft en stabil positiv vækst i perioden. De seneste estimerede vækstrater med 3 ugers data er præsenteret i tabel 1, hvor både BA.2.12.1, BA.4 og BA.5 har

⁶ <https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/risikovurderinger/2022/vkstrater-for-for-virusvariant-ba2-uge-6-2022.pdf?la=da>

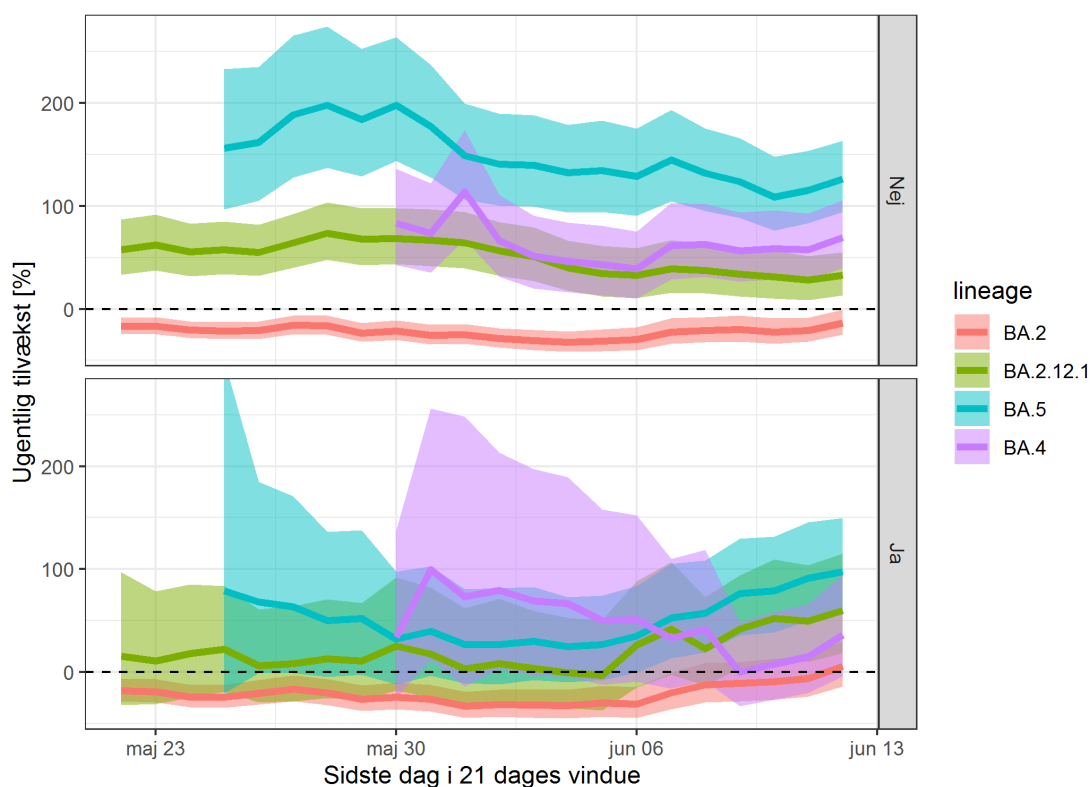


statistisk signifikante vækstrater. Med en ugentlig fordobling for BA.5 må det forventes, at BA.5 vil fortsætte med at dominere blandt de nuværende varianter. Dog er der også positive vækstrater for BA.2.12.1 og BA.4 så disse to undervarianter må også forvente at stige i prævalens i den nærmeste fremtid.

Tabel 1: Ugentlige vækstrater i procent og tilhørende 95% konfidensintervaller estimeret på baggrund af data fra 15. maj til 28. maj. Subvarianter som udgør mindre end 2% af sekvenser fra perioden er udeladt af analysen.

Undervariant	Ugentlig tilvækst opdelt efter tidligere infektion		Ugentlig tilvækst overordnet
	Ja	Nej	
BA.2	6% [-14%; 30%]	-14% [-25%; -1%]	-5% [-18%; 12%]
BA.2.12.1	60% [19%; 115%]	33% [13%; 55%]	46% [20%; 76%]
BA.4	36% [-4%; 94%]	69% [40%; 106%]	52% [22%; 90%]
BA.5	98% [56%; 150%]	126% [95%; 163%]	111% [79%; 150%]

Figur 1: Estimerede ugentlige tilvækster for undervarianter – opdelt efter tidligere infektion (ja/nej). Estimaterne er lavet med rullende vinduer, og estimaterne er vist for den sidste dag i vinduet for de undervarianter som udgør mere end 2% i givne 21-dages vinduer.





Samlet vurdering

Der er i Danmark i løbet af maj sket en vækst i andel af SARS-CoV-2 tilfælde med undervarianterne BA.5, BA.2.12.1 og BA.4. Særligt undervarianten BA.5 vurderes forsat at have en høj vækstrate, som udtryk for en vækstfordel sammenlignet med særligt BA.2, men også sammenlignet med BA.4 og BA.2.12.1. Neutralisationsstudier har vist, at BA.4 og BA.5 ser ud til at have yderligere nedsat følsomhed overfor immunitet, drevet af både vaccine og hybridimmunitet, sammenlignet med BA.1 og BA.2. Den nedsatte følsomhed vurderes at bidrage til undervarianternes øgede vækspotentiale.

I forlængelse af fremvæksten af BA.5 internationalt, ses et mønster med stigende smitte og stigende positivprocenter i flere lande, samtidigt er der over de seneste måneder set et generelt fald i testaktivitet i flere lande. I Portugal, hvor smitten har været stigende fra starten af maj, ses der tendens til faldende smittetal siden medio juni. Over de seneste uger er der set signaler på en tiltagende overdødelighed i enkelte europæiske lande, herunder Portugal, Tyskland og Sverige også selvom, der i disse lande er tilbudt 2. boostervaccination til den ældre del af befolkningen.

I Danmark fortsætter de seneste ugers stigende smitteforekomst og stigende positivprocenter, baseret på PCR-test, og der ses i uge 24 et signal i form af en stigning i spildevandskoncentrationen af SARS-CoV-2 både nationalt og regionalt. Sekventeringsresultater viste at BA.5 blev dominerende i Danmark i uge 24, og varianten vurderes aktuelt at drive væksten i epidemien. Hermed ses et forstærket billede af de signaler på stigning i epidemien, der blev beskrevet i risikovurderingen for BA.5, BA.4 og BA.2.12.1 fra d. 9. juni 2022.

Der er forsat ikke tegn på øget alvorlighed forbundet med BA.5, hverken på baggrund af internationale meldinger eller de foreløbige (meget små) tal fra Danmark. På den baggrund vurderes konsekvenserne af en stigning i epidemien for den generelle befolkning i forhold til alvorlige forløb forsat at være moderate, og forventes alt andet lige forsat at være mindre end det var tilfældet for smittebølgen med BA.2. Dette skyldes først og fremmest, at der forventes beskyttelse imod alvorlig sygdom på baggrund af hybridimmunitet.

Dog er sandsynligheden for, at en større del af den ældre del af befolkningen kan blive smittet i forbindelse med en opblussen i epidemien drevet af BA.5 højere end under omikronbølgen med BA.1/BA.2. Aktuelt har de ældre aldersgrupper den højeste positivprocent, derudover har de ældre aldersgrupper ikke været smittet i så stor udstrækning under omikronbølgen med BA.2 som den øvrige befolkning. Herved forventes det, at niveauet af hybridimmunitet i denne gruppe er lavere, og at sandsynligheden for vigende beskyttelse imod alvorlig sygdom er højere blandt de ældre aldersgrupper, der blev vaccineret med det 3. stik før den øvrige del af befolkningen.

En ny større smittebølge kan derfor medføre en afledt stigning i indlæggelser blandt de ældre og sårbare, og vil kunne medføre overdødelighed som det aktuelt ses i andre lande rundt om i Europa. Der er dog usikkerhed om omfanget af en ny smittebølge med BA.5 på nuværende tidspunkt, bl.a. givet den forventede sæsoneffekt og nedsatte aktivitet i samfundet hen over sommeren.



Bilag. Epidemiologiske og virologiske baggrundsdata.

Udviklingen i helgenomsekventerede prøver (data fra 21-06-2022)

Observerede varianter ved WGS de seneste 4 uger

Lineage	WHO	2022-W21	2022-W22	2022-W23	2022-W24
BA.5	Omicron	315 (13.97%)	636 (29.20%)	1693 (46.79%)	1608 (59.31%)
BA.2	Omicron	1021 (45.28%)	782 (35.90%)	711 (19.65%)	314 (11.58%)
BA.2.12.1	Omicron	257 (11.40%)	265 (12.17%)	481 (13.29%)	271 (10.00%)
BA.4	Omicron	83 (3.68%)	102 (4.68%)	266 (7.35%)	228 (8.41%)
BA.2.9	Omicron	275 (12.20%)	183 (8.40%)	168 (4.64%)	121 (4.46%)
BA.2.36	Omicron	39 (1.73%)	33 (1.52%)	60 (1.66%)	33 (1.22%)
BA.2.3	Omicron	42 (1.86%)	24 (1.10%)	52 (1.44%)	41 (1.51%)
BA.2.18	Omicron	31 (1.37%)	29 (1.33%)	37 (1.02%)	26 (0.96%)
BA.2.38	Omicron	10 (0.44%)	7 (0.32%)	30 (0.83%)	12 (0.44%)
BA.2.23	Omicron	15 (0.67%)	12 (0.55%)	26 (0.72%)	8 (0.30%)
BA.2.31	Omicron	29 (1.29%)	13 (0.60%)	10 (0.28%)	3 (0.11%)
BA.2_21insSGR	Omicron	30 (1.33%)	21 (0.96%)	8 (0.22%)	10 (0.37%)
BA.2.13	Omicron	18 (0.80%)	8 (0.37%)	7 (0.19%)	2 (0.07%)
BA.2.2	Omicron	0 (0.00%)	1 (0.05%)	7 (0.19%)	0 (0.00%)
BA.2.7	Omicron	6 (0.27%)	3 (0.14%)	7 (0.19%)	1 (0.04%)
BA.2.9.1	Omicron	14 (0.62%)	4 (0.18%)	7 (0.19%)	1 (0.04%)
BA.5.1	Omicron	2 (0.09%)	1 (0.05%)	7 (0.19%)	9 (0.33%)
BA.2.14	Omicron	10 (0.44%)	10 (0.46%)	6 (0.17%)	1 (0.04%)
BA.2.11	Omicron	3 (0.13%)	0 (0.00%)	5 (0.14%)	1 (0.04%)
BA.2.5	Omicron	9 (0.40%)	6 (0.28%)	5 (0.14%)	0 (0.00%)
BA.2.35	Omicron	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (0.11%)	0 (0.00%)
BA.2.1	Omicron	2 (0.09%)	2 (0.09%)	3 (0.08%)	0 (0.00%)
BA.2.10.1	Omicron	3 (0.13%)	4 (0.18%)	3 (0.08%)	1 (0.04%)
BA.2.32	Omicron	2 (0.09%)	0 (0.00%)	3 (0.08%)	1 (0.04%)
XM	Recombinant	3 (0.13%)	1 (0.05%)	3 (0.08%)	2 (0.07%)
BA.2.40.1	Omicron	0 (0.00%)	7 (0.32%)	2 (0.06%)	5 (0.18%)
BA.2.6	Omicron	2 (0.09%)	1 (0.05%)	2 (0.06%)	0 (0.00%)
XG	Recombinant	16 (0.71%)	6 (0.28%)	2 (0.06%)	0 (0.00%)
BA.2.12	Omicron	1 (0.04%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	2 (0.07%)
BA.2.33	Omicron	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)
BA.2.40	Omicron	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.03%)	0 (0.00%)
AY.4.2	Delta	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
BA.1.1.1	Omicron	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
BA.2.10	Omicron	9 (0.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BA.2.20	Omicron	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
BA.2.22	Omicron	3 (0.13%)	1 (0.05%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BA.2.23.1	Omicron	0 (0.00%)	2 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BA.2.24	Omicron	0 (0.00%)	1 (0.05%)	0 (0.00%)	2 (0.07%)
BA.2.25	Omicron	2 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BA.2.27	Omicron	1 (0.04%)	2 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BA.2.28	Omicron	0 (0.00%)	3 (0.14%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BA.2.3.2	Omicron	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BA.2.34	Omicron	0 (0.00%)	2 (0.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BA.2.37	Omicron	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
BA.2.4	Omicron	1 (0.04%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
BA.2.41	Omicron	0 (0.00%)	4 (0.18%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
BA.2.8	Omicron	0 (0.00%)	2 (0.09%)	0 (0.00%)	2 (0.07%)
BA.2.9.2	Omicron	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.04%)
Total		2255	2178	3618	2711

Obs: Antal varianter kan ændre sig når flere prøver bliver sekventeret og inkluderet i tabellen