



28. januar 2022
Journal nr. 22/00654

Risikovurdering af omikron BA.2

Baggrund

På kort tid har SARS-CoV-2 varianten omikron udviklet sig til den dominerende variant i mange lande inklusiv Danmark. Omikron har dermed vist et klart øget vækstpotentiale sammenlignet med deltavarianten. Foreløbige analyser tyder på, at den er mere smitsom. Derudover er der påvist nedsat følsomhed overfor neutraliserende antistoffer. Vaccinebeskyttelsen mod at blive inficeret er også markant nedsat over for omikron sammenlignet med delta. Til gengæld viser foreløbige analyser, at der er en 36% til 80% nedsat risiko for indlæggelse i forbindelse med en infektion med omikron sammenlignet med delta, hvor flest studier finder en nedsat risiko, der ligger i intervallet 45% til 68%.

Omikron udgør lineages B.1.1.529, BA.1, BA.2 og BA.3. BA.1 udgør langt størstedelen af omikron tilfælde i verden, ifølge GISAID 97%, mens BA.2 udgør ca. 2%. Danmark stod 27. januar 2022 for 77% af alle BA.2 sekvenser i GISAID, hvilket ikke er repræsentativt for den globale fordeling, men indikerer, at der er en særlig hyppig forekomst af BA.2 i Danmark. Forekomsten af BA.2 er steget den seneste måned fra 20% i uge 52 til 66% i uge 3. Samtidig er BA.1 faldet fra 72% i uge 52 til 33% i uge 3. Det samme mønster - stigning i andel af BA.2 og fald i andel af BA.1 - ses ikke lige så markant i andre lande. I UK, Sverige og Norge ses ligeledes en stigning af BA.2, der er stejlere end BA.1, men der udgør BA.2 indtil videre kun mellem 10-20% af omikron tilfældene. Der er formentlig en del BA.2 i asiatiske lande som Indien og Filippinerne, da flere europæiske lande importerer mange BA.2 tilfælde fra disse lande. Qatar melder, at BA.2 lader til at være dominerende der også.

Det forhold, at BA.2 nu er dominerende tyder på, at BA.2 har øget vækstpotentiale, enten i form af øget smitsomhed, og/eller i form af øget evne til at undvige immunforsvaret sammenlignet med BA.1. Det er dog også en mulighed, at tilvæksten skyldes superspredningsbegivenheder, men der er ikke data, der understøtter dette, ikke mindst da BA.2 er udbredt i hele landet. Forskellene i vækstpotentialet i de forskellige lande kan hænge sammen med forskelle i vaccinationsdækning eller i kontaktmønstre på baggrund af restriktioner befolkningstæthed mv.

Virologisk karakteristika

Ifølge outbreak.info har BA.1, BA.2 og BA.3 hhv. ca. 33, 31 og 26 ændringer i deres respektive spikeproteiner, relativt til den originale Wuhan stamme af SARS-CoV-2 fra december 2019.

BA.2 adskiller sig fra BA.1 ved en anden fordeling af ændringer i spikeproteinet; BA.2 har flere ændringer i det receptor-bindende domæne, men færre i det N-terminale domæne, end BA.1. Den funktionelle konsekvens af disse forskelle i BA.2 spikeproteinet kendes endnu ikke.



Da BA.2 ikke har deletion 69-70 i spikegenet, vil den ikke kunne skelnes fra delta i variant PCR ved brug af variant PCR målrettet dette område. Hos Testcenter Danmark anvendes i stedet en variant PCR mod position L452wt, hvorfor omikron og alle sublineages kan skelnes fra delta i Danmark. BA.1 og BA.2 udviser kun begrænsede forskelle i de andre strukturelle proteiner (M, E og N).

Vækstrater for BA.2

Aktuelt er smitten højest blandt de 6-15-årige med incidenser omkring 11.000 tilfælde per 100.000 indbyggere. BA.2 er vokset hurtigt frem på tværs af alle aldersgrupper, og det er derfor relevant at kunne følge vækstraten i forskellige aldersgrupper for at kunne observere et eventuelt generationsspring til den ældre del af befolkningen, som i høj grad har modtaget revaccination, ligesom at faldende vækstrater i andre aldersgrupper kan indikere, at smittetoppen er nået.

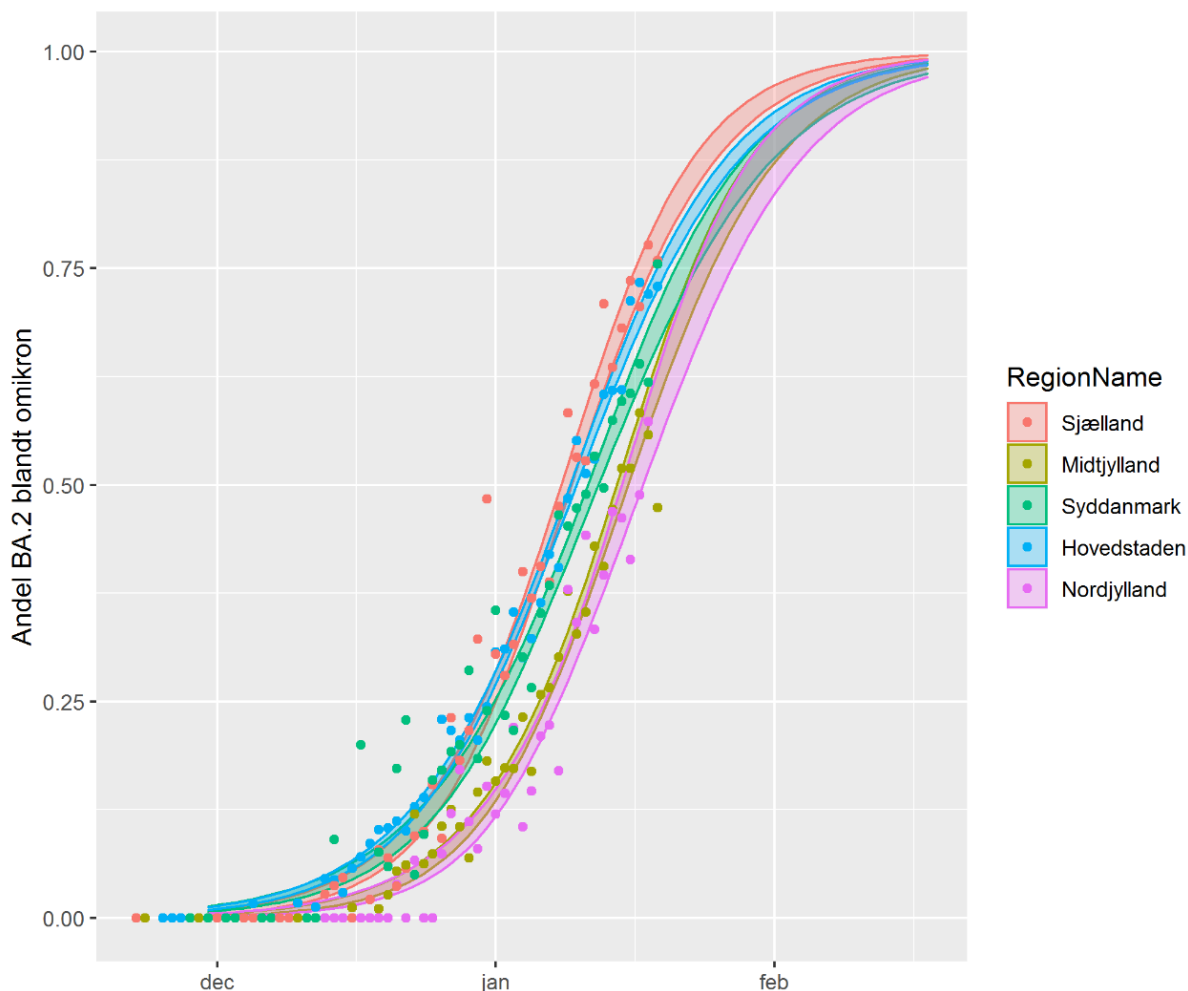
Ekspertgruppen for matematisk modellering har estimeret vækstrater og ugentlig procentvis tilvækst for omikronsubvarianterne BA.1 og BA.2. Vækstraterne er estimeret ud fra sekventerede prøver taget fra d. 8. til og med d. 21. januar 2022 og opdelt på fem aldersgrupper (0-4 år, 5-11 år, 12-17 år, 18-59 år og 60+ år), tidligere infektion og tid siden effekt af vaccination.

- Der er kun små regionale forskelle i andelen af BA.2 som forventes at udgøre op mod 100% af smittetilfældene i midten af februar.
- Vækstraten for BA.2 er markant højere end for BA.1 i alle fem aldersgrupper i perioden fra d. 8. til d. 21. januar. I 3 af aldersgrupperne forventes minimum en fordobling af antal tilfælde på under en uge.
- Forskellen i vækstraten mellem de to subvarianter svarer til, at BA.2 er omkring 30% mere smitsom end BA.1.
- I de yngste aldersgrupper er der sket et nyligt fald i vækstraterne for subvariant BA.2. Ligeledes forventes det, at vækstraterne er faldet i alle aldersgrupper siden beregningerne blev foretaget, da der ellers ville være observeret højere smittetal i uge 4.
- Vækstraten for BA.2 er højest blandt de 5-17-årige og lavest blandt de +60-årige.
- En højere vækstrate for BA.2 ift. BA.1 kan forventes at give en stejlere epidemikurve med en højere top for smittespredning, ligesom det muligvis udskyder tidspunktet for, hvornår det forventede fald i smitten sætter ind, da en større andel af befolkningen skal smittes for at opnå midlertidig befolkningsimmunitet.

Estimering af vækstrater for BA.2 er behæftet med usikkerheder, da der kun har været en kort periode med tilstrækkelige data til at estimere vækstraterne i. Det er desuden et væsentligt forbehold, at kun en lille andel af prøverne er sekventerede i den opgjorte periode. I uge 1 og 2 var det således omkring 8% af de positive prøver, der blev sekventeret. Estimererne vil løbende blive justeret i takt med, at der kommer flere sekventeringsresultater.



Figur 1 viser udviklingen i andelen af BA.2 i de fem regioner, samt en fremskrivning af den kommende udvikling. Det ses, at der kun er små regionale forskelle i udbredelsen af BA.2, og at BA.2 forventes at udgøre op mod 100% af smittetilfældene i midten af februar.



Figur 1: Fremskrivning af andelen af BA.2 tilfælde i de fem regioner. De farvede prikker viser den observerede andel af BA.2 i regionerne frem til d. 21. januar.

På baggrund af de sekventerede prøver har Ekspertgruppen estimeret den procentvise ugentlige tilvækst for subvarianterne BA.1 og BA.2 fordelt på fem aldersgrupper, tid siden 2. eller 3. vaccinstik, samt bekræftet overstået infektion (Tabel 1). Bemærk, at personer, der har fået første, men ikke andet vaccinstik er ekskluderet fra analysen, da gruppen er meget lille og dynamisk. Tid siden beskyttelse af 2. eller 3. vaccinstik er fundet ved at tage tiden siden 2. vaccinstik + 14 dage eller 3. vaccinstik + 7 dage for dem, der har opnået beskyttelse fra 3. vaccinstik. Med andre ord er den ugentlige vækst opgjort på tid siden, der er opnået beskyttelse af det seneste vaccinstik. Bemærk, at estimererne er beregnet på en 14 dages periode fra 8. til 21. januar.



Tabellen viser, at subvarianten BA.2 er i væsentlig vækst i alle de undersøgte grupper. Således har BA.2 en ugentlig vækst på minimum 100% i de fleste aldersgrupper på nær blandt de +60-årige og 0-4-årige. Blandt de 5-17-årige er BA.2 steget med næsten 140% ugentligt. Anderledes for subvariant BA.1 ses en moderat vækst i mange grupper. Således vokser smitten med BA.2 109% ugentligt i aldersgruppen 18-59 år, mens BA.1 er konstant i aldersgruppen.

Opdelt på vaccinationsstatus ses i tabellen nedenfor, at BA.2 har den laveste ugentlige vækst blandt uvaccinerede, svarende til et punkttestimat på 90%. Blandt personer, der har fået deres 2. eller 3. stik inden for de foregående 59 dage, er punkttestimatet omkring en tredjedel højere, nemlig 120% ugentlig vækst. Det vides endnu ikke, hvad denne forskel skyldes. En mulighed er, at det er adfærdsrelateret. SSI vil genbesøge disse estimater, når der foreligger yderligere data. Af tabellen ses ligeledes, at den ugentlige vækst er omkring 20% højere blandt personer, der ikke har haft en kendt overstået infektion for begge subvarianter.

Tabel 1: Estimeret ugentlig tilvækst med 95% konfidensintervaller i fem aldersgrupper, tid siden 2. eller 3. vaccinstik, og kendt infektionsstatus for perioden 8. januar til og med 21. januar 2022.

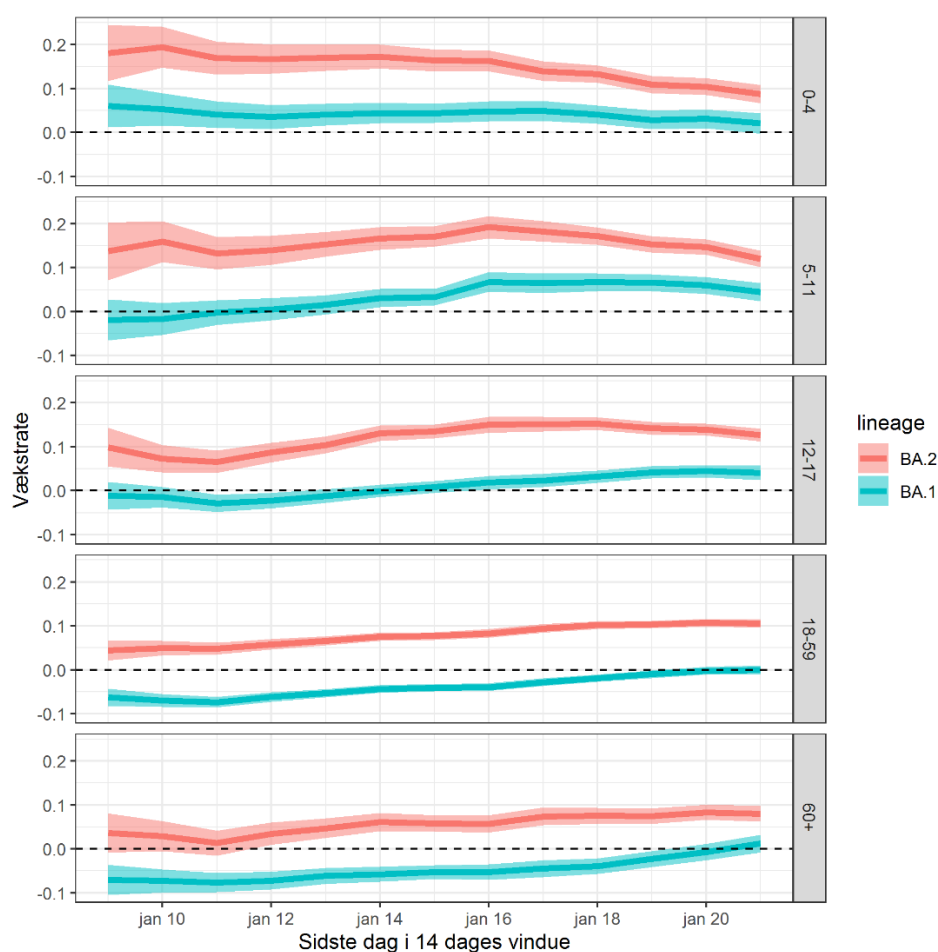
Gruppe	Ugentlig vækst BA.2 (%)			Ugentlig vækst BA.1 (%)		
	Estimat	Nedre	Øvre	Estimat	Nedre	Øvre
Aldersgruppe						
0-4-årige	84	59	113	16	-2	36
5-11-årige	132	104	164	36	18	58
12-17-årige	142	119	168	33	19	49
18-59-årige	109	96	124	0	-7	7
+60-årige	76	55	99	9	-5	26
Tid siden vaccination						
0-59 dage	120	101	141	25	14	38
60-119 dage	118	96	142	24	12	38
+120 dage	102	85	120	15	5	26
Uvaccineret	90	76	105	8	0	17
Overstået infektion						
Nej	118	108	129	24	18	32
Ja	96	74	121	12	-1	26

Figur 2 viser estimater for vækstraten, beregnet ud fra rullende 14-dages intervaller. Grafen viser estimaterne for vækstraten som funktion af den sidste dato i hvert af intervallerne, opdelt efter subvariant og aldersgruppe. I figuren vises rullende 14 dages vækstrater direkte og præsenteres således ikke, som ugentlige tilvækster. Når vækstraten er over 0, er subvarianten i vækst, og omvendt gælder det, at vækstrater under 0 betyder, at subvarianten er aftagende.



Figuren viser, at subvariant BA.2 kontinuerlig estimeres til at være i vækst (på nogle datoer er dette estimat ikke signifikant i nogle aldersgrupper). For subvariant BA.1 har tidligere estimater indikeret, at varianten er aftagende i de fleste aldersgrupper, men i den seneste periode er udviklingen vendt i nogle aldersgrupper, hvor subvarianten således er i vækst. I den seneste periode er vækstraterne for BA.2 aftaget i de yngste aldersgrupper således at subvarianten vokser langsommere end tidligere.

For alle aldersgrupper gælder, at BA.2 har højere vækstrater end BA.1. Forskellen i vækstraten mellem de to subvarianter svarer til, at BA.2 er omkring 30% mere smitsom end BA.1.



Figur 2: Udviklingen i vækstrater for subvarianterne BA.1 (blå) og BA.2 (rød). Vækstraten er estimeret ud fra et 14 dages interval, og vises i figuren for den sidste dag i intervallet. Vækstrater større end 0 indikerer, at subvarianten er i vækst, mens vækstrater under 0 indikerer, at subvarianten er aftagende.

Husstandssmitte med BA.1 og BA.2



Forskere fra SSI, Københavns Universitet, Danmarks Tekniske Universitet og Danmarks Statistik har undersøgt dynamikkerne for, hvordan BA.1 og BA.2 er blevet spredt i danske husstande [link følger når studie er online]. Det skal bemærkes, at undersøgelsens resultater er foreløbige, da de fortsat er under udarbejdelse og endnu ikke er valideret eksternt. Ligeledes beror de på data fra den korte periode med BA.2 i Danmark. I perioden er det langt fra alle positive PCR-tests, der er blevet helgenomsekventeret, men derimod et repræsentativt udvalgt udsnit.

Studiet har på baggrund af 8.541 husstande smittede med omikronvarianten bestemt 'secondary attack rate' (SAR) for de to omikronvarianter i perioden 20. december 2021 til 11. januar 2022, plus en 7-dages opfølgingsperiode indtil d. 18. januar. SAR er den andel af medlemmerne i en husstand (potentielle sekundære tilfælde), som tester positiv 1-7 dage efter at det første medlem i husstanden testede positiv med en bestemt variant (det primære tilfælde). I løbet af en 1-7-dages opfølgning efter det primære tilfælde blev konstateret smittet blev der identificeret 5.702 sekundære tilfælde ud af 17.945 potentielle sekundære tilfælde, dvs. individer, der er smittet af én i deres husstand (det primære tilfælde). SAR var således **29%** i husstande, hvor det primære tilfælde var smittet med BA.1 og **39%** i husstande med BA.2.

Studiet undersøger endvidere effekten af vaccination på modtageligheden og videresmitte af de to omikronvarianter. Risikoen for at blive smittet med en af de to omikronvarianter er højere hvis man er uvaccineret ift. vaccineret. Ligeledes reducerer boostervaccination (3 doser) signifikant risikoen for at blive smittet ift. færdigvaccinerede (to doser). Modtageligheden er dog højere blandt de potentielle sekundære tilfælde i husstande, der er smittet med BA.2 ift. BA.1 uanset vaccinationsstatus hos det potentielle sekundære tilfælde. Dette tyder på, at BA.2 har en iboende højere smitsomhed sammenlignet med BA.1.

Risikoen for at smitte videre reduceres, hvis man er vaccineret, og endnu mere, hvis man er revaccineret. Dette gælder for både BA.1 og BA.2. Derimod, hvor uvaccinerede videresmitter væsentligt mere med BA.2 end med BA.1, findes samme mønster ikke for vaccinerede. For vaccinerede findes i stedet en lidt lavere odds ratio for at videresmitte med BA.2 ift. BA.1. Dette betyder, at vaccinerede individer generelt set er mere modtagelige over for BA.2 ift. BA.1, men at der er en mindre risiko for, at de smitter videre, såfremt de smittes.

Aktuel viden om alvorlighed

Baseret på WGS data fra perioden 21.11.2021 til 21.01.2022, hvor der blev sekventeret 16% af alle positive PCR prøver, ses ingen forskel i indlæggelsesrisiko for BA.1 og BA.2 (i alt 932 patienter), når der tages hensyn til køn, alder, vaccinstatus, periode, region, komorbiditet og tidligere SARS-CoV-2 infektion. Der er heller ingen forskel blandt uvaccinerede/engangs-vaccinerede, færdigvaccinerede, revaccinerede, eller blandt børn 0-2 år (33 BA.2 indlæggelser). Medianalderen for BA.2 versus BA.1 indlagte var lavere (40 år versus 51 år), mens der ikke var nogen kønsforskel.



Konklusion

Forekomsten af Omikronvarianten BA.2 stiger fortsat, og varianten er nu blevet dominerende. BA.2 forventes at udgøre op mod 100% af smittetilfældene i midten af februar 2022, da vækstraten for BA.2 er markant højere end for BA.1, svarende til ca. 30% mere smitsom. Det betyder, at fremvæksten af BA.2 kan resultere i en stejlere epidemikurve med en højere top for antallet af daglige smittetilfælde, ligesom BA.2 kan udskyde tidspunktet for det forventede fald i smitten til ind i februar.

Foreløbige data viser, at BA.2 smitter en højere andel af medlemmer i en husstand end BA.1, hvilket understøtter at BA.2 har en højere smitsomhed end BA.1. Uvaccinerede smitter væsentligt mere, hvis de er inficeret med BA.2 ift. BA.1, hvor det omvendte er tilfældet for de vaccinerede. Samtidig er vaccinerede individer generelt set mere modtagelige over for BA.2 ift. BA.1, men der er en mindre risiko for, at de smitter videre.

Der er fortsat ikke tegn på, at BA.2 er forbundet med en øget risikoen for indlæggelse.

SSI er i gang med at prøve at dyrke BA.2 med henblik på at lave antistof neutralisationsundersøgelser, men det har vist sig, at den er meget vanskelig at dyrke.

Det er fortsat relevant, at følge varianten tæt og foretage/videreføre supplerende undersøgelser af variantens egenskaber (f.eks. antistof neutralisationsundersøgelser og vaccine-effektivitet). Det anbefales på nuværende grundlag, at smitteopspore BA.2 på samme niveau, som de øvrige varianter.