

Returadresse: Helsedirektoratet, Postboks 220 Skøyen, 0213 Oslo, Norge

Helse- og omsorgsdepartementet (11)  
Siri Helene Hauge  
Postboks 8011 Dep  
0030 OSLO

Deres ref.:  
Vår ref.: 21/3662-2  
Saksbehandler: Trude Andreassen  
Dato: 02.02.2021

### **Svar på oppdrag 311 til departementet**

Vedlagt finnes svar oppdrag 311.

Svarene ble opprinnelig sendt på epost som redigerbare Word-filer den 26. januar 2021 kl. 00:14 av Karoline Bragstad fra FHI.

Vennlig hilsen

Svein Lie e.f.  
fagdirektør

Trude Andreassen  
seniorrådgiver

*Dokumentet er godkjent elektronisk*

#### **Helsedirektoratet**

Avdeling spesialisthelsetjenester

Trude Andreassen

Postboks 220 Skøyen, 0213 OSLO • Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo • Tlf.: (+47) 47 47 20 20

Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helsedir.no • www.helsedirektoratet.no

## Oppdrag nr. 311 – mer om Delta-PCR

### Oppdrag nr 311 - Mer om Delta-PCR

#### Bakgrunn

Danmark har utviklet en pcr som raskt kan identifisere positive prøver som har mutasjonen fra Storbritannia. Disse prøvene rulles nå ut i stor grad i Danmark.

Å raskt identifisere nye personer som er smittet med ulike mutantvarianter er viktig for å kunne gjennomføre smittesporing og stanse videre spredning.

#### Oppdrag

HOD ber Helsedirektoratet i samarbeid med FHI om å vurdere 1) mulighetene for å innføre en tilsvarende test i Norge, og om 2) dette er hensiktsmessig i å stanse spredningen av mutasjoner. Det skal også vurderes om 3) innføring av slik metode kapasitetsmessig kan anbefales. Det bes også om 4) en vurdering om andre metoder som i større grad kan fange opp kjente og nye mutasjoner og 5) hvordan vi kan øke Norges kapasitet til dette.

Kontaktperson: Siri Helene Hauge ([Siri-Helene.Hauge@hod.dep.no](mailto:Siri-Helene.Hauge@hod.dep.no))

#### Frist mandag 25.januar

**Ekstra oppdrag mottatt 25. Januar: "Oppdrag til FHI fra FHA om må mobilisere øvrige off og private labor, herunder dyre-laber som kan brukes. Skille på helgenom og målrettet sekvensering."**

## Folkehelseinstituttets vurdering

### Innhold

Oppdrag nr. 311 – mer om Delta-PCR.....	1
Folkehelseinstituttets vurdering .....	1
Oppsummert .....	2
Innledning og bakgrunn.....	3
Solid overvåking er viktig.....	3
Hvilke muligheter har vi til å oppdage nye virusvarianter hurtig? .....	4
Real-time PCR variant assay .....	4

Andre PCR metoder.....	6
Sanger sekvensering.....	8
Muligheter for innføring av hurtig screening PCR for å påvise virus varianter ved mikrobiologiske laboratorier i Norge.....	9
Hensiktsmessighet og kapasitet.....	9
Hensiktsmessighet.....	9
Bakgrunn .....	10
Virusvarianter av betydning .....	12

## Oppsummert

SARS-CoV-2 virus er i kontinuerlig endring og flere virusvarianter kan utgjøre en trussel for vår kontroll av pandemien. Smitteutbruddet med en britisk virusvariant i Nordre Follo har endret fokus fra virus overvåking til screening for spesifikke endringer for å påvise en spesifikk virus variant. Et slik målrettet søk etter en spesifikk variant krever andre metoder og et større antall undersøkelser enn det som er tilstrekkelig for overvåkingsformål. Med de store konsekvensene det medfører for samfunnet å føre kontroll med smittespredning av spesielle varianter er det viktig å kunne påvise disse hurtig og i stort omfang.

FHI har så langt basert sin overvåking på tidkrevende helgenomsekvensering som ikke egner seg for hurtig screening. Ved import av virusvarianter fra Storbritannia og Afrika til Norge utviklet referanselaboratoriet en hurtigere sekvensering metode som har større kapasitet, og hurtigere svartid, men som gir mindre informasjon om virusene. Likevel egner denne seg svært godt til hurtigere påvisning av flere viktige virus varianter. Med denne metoden i tillegg til helgenomsekvensering vurderer FHI at kapasiteten er god nok for en kortere periode, forutsatt lave smittetall som nå. Denne kapasiteten på anslagsvis 500+ prøver i uken vil være innenfor ECDC mål om analyse om minst 500 prøver i uken i påvente av nye tiltak for å øke kapasiteten for sekvensanalyse og screening for virusvarianter som anbefalt i dette oppdraget.

## Anbefalinger

- Det bør raskt tilgjengeliggjøres en ressurseffektiv måte å påvise virus varianter. Det bør tilgjengeliggjøres en real-time PCR variant screening metode som kan implementeres i eksisterende maskinpark ved de mikrobiologiske laboratoriene. Laboratorier med kapasitet bør samle opp og screene SARS-CoV-2 positive prøver regelmessig for den/de mest aktuelle virusvariantene.

FHI arbeider nå med en vurdering av de mest aktuelle PCR metodene som kan brukes for å sikre effektiv og hurtig screening av aktuelle virusvarianter. Det vil komme en snarlig anbefaling vedrørende dette. En slik metode kan raskt etableres ved de mikrobiologiske laboratoriene for bruk på SARS-CoV-2 testpositive PCR prøver. Det bør bestrebes å finne en metode som ikke bare påviser den britiske varianten, men som har noe varighet i forhold til andre varianter som også er aktuelle for hurtig påvisning. Dette vil sikre screening av samtlige testpositive prøver relativt hurtig i forhold til hva som er mulig i dag. Det bør gå et råd fra Hdir til mikrobiologiske laboratorier om å starte screening for variantvirus dersom smittesituasjon krever dette og det bør være forhåndsdefinert når

en slik ekstra screening skal opphøre igjen. Dersom en slik metode ikke hurtig kan implementeres enten ved alle mikrobiologiske laboratorier eller ved dedikerte HF så bør kapasiteten for sekvensering økes, enten ved FHI eller ekstern aktør.

- Andre aktører bør kunne bidra til å øke kapasiteten for helgenomsekvensering på en effektiv og målrettet måte. Alle sekvensresultater og screening resultater må formidles FHI for statistikk og overvåking.

FHI går videre med prosessen som ble startet opp tidlig i januar for å finne en samarbeidspartner for bistand til økt kapasitet for helgenomsekvensering av overvåkingsprøver. Dette vil muliggjøre sekvensering at et langt større antall prøver pr uke enn det FHI har kapasitet for. FHI på sin side vil fokusere på virus som skal prioriteres høyt for sekvensering og dybdegående analyser, samt funksjonsstudier av virus.

**Besvarelsen av dette oppdraget er forent mellom FHI og Helsedirektoratet.**

## Innledning

SARS-CoV-2 er et virus som relativt nylig har krysset artsbarrieren og smittet fra dyr til mennesker. Viruset har ennå ikke funnet sin rette form for smitte til mennesker og er i stadig forandring. Viruset smitter effektivt nok mellom mennesker til å gi en pandemi og da det naturlig nok er mange smittede i en pandemi får viruset gode muligheter til virusendring og tilpasning i mennesker. Nye varianter av viruset oppstår hele tiden, og bedre tilpassede virus, altså virus med høyere  $R_0$ , vil overta og etter hvert dominere. Dette er varianter som smitter lettere, gir lengre smittsom periode eller bedre omgår immuniteten. Disse variantene kan gi mildere, lik eller alvorligere sykdom. Vi har fire andre koronavirus som er endemiske og gir luftveissykdom i mennesker, alle disse har trolig oppstått på samme måte som SARS-CoV-2: smitte fra dyr til mennesker, men dette har skjedd for kanskje 100 år eller mer siden. Viruset har funnet sin form og gir luftveisinfeksjon og mindre utbrudd hver høst og vinter slik influensa og andre luftveivirus gjør.

Vi vet ennå ikke om SARS-CoV-2 er på vei til å bli et sesong-luftveivirus som de andre humane koronavirusene. Det er sannsynlig at utviklingen vil gå i den retningen, med mindre man skulle lykkes i å utradere smitten og viruset forsvinner fullstendig. Dette er lite trolig.

### *Solid overvåking er viktig*

Det er i dag flere virusvarianter som gir grunnlag for bekymring. Det er enkelte fellesnevner i gensekvensen til disse virusvariantene, men disse er vanskelig eller nesten umulig å fange i ett enkelt metode. Akkurat nå er det den britiske varianten som utgjør den største trusselen siden vi har langt flere importsmitter med denne og vi har smitteutbrudd i Nordre Follo som det ennå er uklar smittelink til. Likevel utgjør de andre virusvarianter, spesielt den sørafrikanske, en trussel og det vil være viktig å også kunne fange denne i screening metode. FHI har nylig gjort en risikovurdering for de nye virusvariantene: : [Oppdatert risikovurdering om nye varianter av SARS-CoV-2 - FHI](#) .

Det er viktig å oppdage nye virusvarianter gjennom målrettet overvåking (utbrudd/import) og generell overvåking (tilfeldig utvalg) av SARS-CoV-2. Dette er den strategien som er brukt i Norge. Etter varsel fra UK om den britiske varianten (medio desember) og målrettet overvåking av

importsmitte, har behov for viruskarakterisering vha. sekvensering økt. Økt antall sekvenser alene er likevel ikke ensbetydende med god overvåking.

## Hvilke muligheter har vi til å oppdage nye virusvarianter hurtig?

Hvordan skal Norge være best forberedt for å kunne oppdage og begrense spredning av nye virusvarianter? For det første må vi ha en funksjonell virologisk overvåking. Og med det menes en overvåking som både er målrettet og generell og der det er analysekapasitet til å kunne finne og bemerke seg potensielt nye virusvarianter samtidig som man har et godt overblikk over virus som gir utbrudd.

FHI vurderer at flere prøver bør sekvenseres ukentlig for å kunne styrke overvåkingen ytterligere. Likevel er det ikke et mål i seg selv å sekvensere flest mulig prøver. Et godt utvalg av prøver er nok viktigst for å kunne styrke en allerede god overvåking.

I den situasjonen vi nå er i, med mulig smittespredning av en virusvariant som vi antar er langt mer smittsom, er det ytterst viktig å finne så mange tilfeller av denne i samfunnet som mulig. Den generelle og målrettede overvåkingen er verken tilstrekkelig hurtig eller omfattende for dette formål. For å få kontroll på smittesituasjonen må den generelle og målrettede overvåkingen av virus i Norge utvides med hurtig screening for aktuelle virusvarianter.

### *Real-time PCR variant assay*

Alle laboratorier i Norge har real-time PCR maskiner og kjører PCR diagnostikk rutinemessig. All laboratoriepåvisning av SARS-CoV-2 i Norge foregår med PCR. Det mest hensiktsmessige for å kunne påvise nye og eksisterende virusvarianter vil derfor være en real-time PCR metode som de mikrobiologiske laboratoriene kan kjøre på SARS-CoV-2 positive prøver to-tre ganger i uken. Dette vil også bidra til at rekvirenter vil kunne få hurtigere svar på bekymring om virusvariant.

### *Muligheter*

- Alle laboratorier har instrumenter til å kunne kjøre real-time PCR og vil kunne ta i bruk validerte variant PCR metoder. Laboratorier har gjerne flere instrumenter og godt med personell som kan håndtere instrumentene og analysere resultatene
- Analysene er hurtige, 1-2 timer, for et større antall prøver
- Det kan utvikles in-house metoder ved laboratoriene eller sentralt som tar høyde for ulike virusvarianter og metodene kan oppdateres ved endringer i virus
- Et PCR screening assay vil kunne kjøres på positive prøver en til to ganger i uken ved de mikrobiologiske laboratoriene.
- Det begynner å komme kommersielle leverandører for de mest aktuelle virusvariantene som den britiske varianten.
- Prøvematerialet er allerede ekstrahert for påvisning av SARS-CoV-2 og en ekstra PCR vil ikke utfordre mangelsituasjonen vesentlig på for eksempel pipettespisser.
- Det er utviklet metoder i andre land, for eksempel i Danmark (deltaPCR), som blant annet påviser den britiske varianten.

### *Utfordringer*

- Ingen metoder så langt påviser alle varianter av interesse i ett assay. Det er lite ønskelig at laboratoriene skal måtte kjøre flere forskjellige PCR metoder for å påvise ulike varianter. Det vil vesentlig gå ut over kapasiteten for testing generelt.

- Få av metodene er egnet og tilstrekkelig validert til å erstatte eksisterende SARS-CoV-2 diagnostisk test.
- Metodene bør være ferdig validert og overlevert laboratoriene med protokoll og reagenser. Egenutvikling er ikke ønskelig fra laboratorienes side og ville gått vesentlig ut over kapasitet ellers.
- Mange av metodene som hevder være screeningassay for den britiske varianten er faktisk et screening assay for alle virus med delesjon 69/70 i spike. I Danmark utgjør andre varianter som også har denne delesjonen hele 12% og vi har hatt flere smitteutbrudd i Norge med slike virus, og disse vil altså gi falskt utslag for britisk virusvariant i et slikt assay. Denne typen test er dermed egnet til å konkludere dersom viruset ikke er britisk variant, mens virus med påvist delesjon vil være uavklart.
- I Norge har vi så langt to tilfeller av den sørafrikanske varianten og er bekymret for import av den brasilianske varianten. De assay som påviser den britiske-varianten ved påvisning av delesjon 69/70 vil ikke kunne påvise disse.
- Prøver som eventuelt vil screenes for virusvarianter i PCR ved de mikrobiologiske laboratorier vil måtte sendes inn til virusovervåking ved referanselaboratoriet ved FHI som normalt og uten forsinkelse for helgenomsekvensering, uavhengig av screening resultat. Det er usikkert om dette i praksis vil føre til en fordreining av utvalget av prøver som sendes inn for overvåking.

#### *FHIs vurdering*

I denne aktuelle situasjonen er det behov for at screening for truende virusvarianter etableres regionalt, enten ved alle eller enkelte av de mikrobiologiske laboratoriene, for å kunne gi tidsriktige prøvesvar. Dette vil kunne bidra til en rask respons lokalt, som følger TISK strategien

#### *Følgende alternativer kan vurderes*

- FHI utviklet metode

FHI ønsker en PCR metode som kan ruller ut til de mikrobiologiske laboratoriene. Denne bør direkte påvise den britiske varianten, eller alle de tre viktigste variantene vi vet om til nå. Vi er i gang med en gjennomgang av de kit og metoder som er tilgjengelig og regner med å kunne gjøre en anbefaling ganske snart.

FHI vil også designe og utprøve eget assay for å kunne screene for virus variantene i ett assay.

- Kommersielle metoder

#### [Thermo Fisher: Applied Biosystems TaqPath COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit](#)

IVD-godkjent diagnostisk testkit hvor det viste seg at svikt i påvisning av S-gen target sammen med påvist N- og ORF1 target viser delesjon av S-gen posisjon 69-70. Brukes som proxy-test for 501Y.V1 virus i England, hvor denne varianten nå utgjør nesten 100% av virus med delesjonen. (minste forpakning 1000 analyser, med sekssifret prislapp)

[Eurofins NovaType SARS-CoV-2 RT-PCR assay](#) “clinically validated for the identification of 1.1.7 and B.1.351

<https://www.eurofins.com/media-centre/press-releases/2021-01-15/>

Vi kjenner ikke eksakt hvilke genetiske karakteristika denne testen identifiserer. Først tilgjengelig som test i Eurofins laboratorier, i ferd med å bli tilgjengelig for helsemyndigheter i visse europeiske land, og som Research Use Only kit i slutten av januar.

TiB MolBiol/Roche VirSNiP SARS-CoV-2 Spike A23063T 501Y

Kit designet for Roche LightCycler, med smeltepunkt analyse. Fra kolleger hører vi at kit også kan brukes på andre realtime PCR-instrument med smeltepunktfunksjon. Påviser mutasjon N501Y som er vesentlig fellesnevner mellom engelsk, sørafrikansk og brasiliansk variant.

MultiplexDX, rTEST COVID-19 B.1.1.7 qPCR kit (Slovakia)

(ukjent CE/IVD status) To primer/probe sett som påviser henholdsvis variant (B.1.1.7) og ikke-variant SARS-CoV-2. Vi kjenner ikke eksakt hvilke genetiske karakteristika denne testen identifiserer.

Bioeksen R&D Technologies SARS-CoV-2 B.1.1.7 variants detection kit (Tyrkia)

(ukjent CE/IVD status) Skal etter sigende påvise N501Y mutasjon.

#### *Andre PCR metoder*

Metoder som påviser S-gen N501Y

National Virus Reference Laboratory, University College Dublin, Irland

Protokoll delt med europeiske laboratorier 25.januar. Skiller mellom mutert S-gen 501N og 501Y. Brukes sammen med del/69/70 PCR for å identifisere henholdsvis B.1.1.7 (britisk) og B.1.351 (sørafrikansk) variant.

Metoder basert på del 69/70 som proxy for engelsk variant 501Y.V1

SSI, Danmark: delta-PCR

FHI har tilgang til den danske deltaPCR metoden, men da den vil kunne gi falske positive utslag på variantvirus ved tilstedeværelse av 69/70 delesjonen i andre virus og ikke vil påvise andre varianter som den sørafrikanske og brasilianske så er denne mindre aktuell.

Yale School of Public Health, USA, multiplexed RT-qPCR to screen for B.1.1.7 variants

Baserer seg på deteksjon av del 69/70, i likhet med dansk delta-PCR og har dermed de samme begrensninger. Vi hører at de nå har lagt til en ny komponent i testen som øker dens treffsikkerhet.

## Helgenomsekvensering

Metoden er den mest avanserte for å dybdeanalysere virus. Den er tidkrevende og involverer mange steg samt avanserte bioinformatiske pipelines.

### Muligheter

- Metoden gir helgenomsekvens av viruset som muliggjør korrekt identifisering av virus og tilordner viruset i rett genetisk undergruppe. Dette er spesielt fordelaktig i overvåkingen for å følge smitte i Norge og importtilfeller. I tillegg er dette eneste måte man med sikkerhet kan identifisere helt nye virusvarianter.
- Instrumenter kan finnes på enkelte forskningslaboratorier, et fåtall av disse vil kunne ha stor analysekapasitet.
- Private aktører har henvendt seg til FHI for å bidra til helgenom sekvensering

PÅ FHI er det to muligheter for helgenomsekvensering

i) Illumina MiSeq er den mest tidkrevende, men som vi hittil har hatt mest kapasitet på og flest personer til å håndtere i rutine og ii) Oxford Nanopore teknologi med Gridlon som har litt større kapasitet pr oppsett og analysetid på ca 4 dager.

### Utfordringer

- Metodene egner seg ikke til screening av et stort antall prøver på kort tid. Da den er tidkrevende og ressurskrevende mtp bemanning da det er flere oppdelte komplekse analysetrinn som avhenger av analytiker med spesialkompetanse.
- Helgenomsekvensering er svært spesialisert metode og ikke noe de mikrobiologiske laboratoriene har tilgjengelig til for rutine og egner seg derfor ikke til hurtig screening av virusvarianter.

### FHIs vurdering

Helgenomsekvensering er best egnet til løpende overvåking for utfyllende informasjon om virus som sirkulerer. Det vil være svært nyttig å øke prøver til sekvensering og i den forbindelse undersøke nærmere muligheten for eksternt samarbeid for å øke kapasiteten på helgenom sekvenseringen. Da vil vi være bedre rustet til å kunne oppdage nye virusvarianter og forstå smittespredningen.

- FHI har vært i dialog med OUS siden starten av januar for å diskutere økt kapasitet for sekvensering av overvåkingsprøver, og er i gang med utprøving av helgenomsekvensering for SARS-CoV-2 ved Norwegian Sequencing Centre.
- Andre private aktører har meldt sin helgenom sekvenseringskapasitet til FHI og disse vil bli tatt med i vurderingene videre.
- Det er viktig med riktig håndtering av sensitivt materiale og pasient informasjon. Dette bør derfor håndteres av noen godkjent for pasientdiagnostikk
- Viktig å ikke spre aktivitetene for mye, men sikre økt kapasitet på en ekstern partner for å kunne ivareta effektiv logistikk, kvalitet, oppfølging og resultatdeling
- God prøveflyt og dataflyt er essensielt. Det vil være en risiko knyttet til det å gi fra seg kontroll på pasient data og virus sekvens data. Kvalitet er kritisk.
- Alle data fra NGS sekvenseringen må leveres FHI rutinemessig flere ganger i uken og FHI vil gjøre sekvensanalysene og sammenstillinger med epidata og kliniske data.



### *Sanger sekvensering*

Sanger sekvensering er «gamlemetoden» for sekvensering. Denne har i stor grad blitt erstattet av helgenom sekvensering. Likevel har Sanger sekvensering noen klare fordeler i visse situasjoner sammenlignet med helgenom sekvensering. FHI har satt opp en sanger sekvenseringsmetode for hurtigere kunne screene et større antall prøver på kortere tid. Metoden fanger et lite område av spike-proteinet i istedenfor hele virusgenomet. Dette lille området inneholder likevel det meste av informasjon for å kunne diskriminere mellom de mest aktuelle virusvariantene som vi kjenner i dag. Metoden kan også meget lett tilpasses dersom det oppstår behov for å overvåke en annen del av virusgenomet. Endringer i kommende virusvarianter venter også ligge i dette sekvenseringsområdet.

### *Muligheter*

- Metoden er meget godt egnet til å screene et større antall prøver og er langt mindre arbeids- og ressurskrevende enn helgenomsekvensering.
- Den vil kunne påvise kjente og ukjente varianter til en viss grad, men spesielle funn vil likevel ønskes bekreftet med helgenomsekvensering.
- Først er meget positiv til å ta opp sanger sekvensering for å screene sine positive prøver rutinemessig et par ganger i uken.
- 

### *Utfordringer*

- Sanger sekvenseringsmaskiner er ikke tilgjengelig i mikrobiologiske laboratorier. Enkelte vil kunne ha tilgang via forskningsenheter.
- Først sin kapasitet er liten og vil ikke kunne fungere som et sekvenserings senter for andre laboratorier i Norge. Et slikt arbeid må i så fall kompenseres med refusjon av utgifter og en rammebevilgning for va 3 årsverk
- Kunnskap til å kunne sekvensere og analysere på sekvensresultater vil ikke være tilstede i de fleste laboratorier.
- Arbeidet med sanger sekvensering og sekvensanalyse vil oppleves som svært ressurskrevende og gå på bekostning av testkapasiteten ellers.
- 

### *FHIs vurdering*

Sanger sekvensering er en ypperlig metode for relativt hurtig screening for overvåking av virus varianter, både kjente og ukjent, men ikke for rutinemessig kjøring i de mikrobiologiske laboratoriene. Dette vil gå for mye på bekostning av testkapasiteten ellers. Å etablere større sekvenserings fasiliteter med sanger sekvensering anses som lite nyttig da etablering av effektivt helgenom sekvenserings senter vil ha langt mer verdi på sikt. Likevel anser FHI det som nyttig at de laboratorier som ønsker og har mulighet har en sanger sekvenserings metode i bakhånd dersom vi skulle ende opp i en situasjon med mangel på reagenser eller annet vil kreve sanger sekvensering som en alternativ løsning.

## Muligheter for innføring av hurtig screening PCR for å påvise virus varianter ved mikrobiologiske laboratorier i Norge

### Hensiktsmessighet og kapasitet

FHI tok opp problemstillingen med de mikrobiologiske laboratoriene 20. januar 2021 for å undersøke muligheten for å innføre desentralisert screening for virusvarianter med real-time PCR. Alle meldte tilbake at det mest sannsynlig ville gå ut over den generelle testkapasiteten, men kunne være overkommelig så lenge smittetrykket og antall positive prøver ikke var så stort. En forutsetning ville i så fall være å ikke kjøre screening hver dag, men samle opp positive prøver og screene to til tre ganger i uken. En slik ordning vil kanskje i de større laboratoriene kreve noe ekstra personell. Flere meldte at det trenges en sterk begrunnelse og et klart kommunisert behov fra sentralt hold.

En annen forutsetning er at metoden er kommersiell eller validert sentralt (FHI) til å være egnet til formålet og med medfølgende metodebeskrivelse.

Dersom laboratoriene skal ta på seg en slik ekstra oppgave så bør det også innføres en refusjonsordning for slik testing. Generelt er det slik at HELFO gir refusjon for analyser hvor hovedformålet er å få helsehjelp for sykdom eller mistanke om sykdom, men angir at det ikke er adgang til å kreve refusjon hvis hovedformålet for analysene er noe annet – for eksempel å unngå spredning av smitte blant en begrenset populasjon/et begrenset geografisk område, eller rutinemessig epidemiologisk overvåking. Det bør avklares med [Divisjon for helseøkonomi og kompetanse, avdeling helserefusjoner i Helsedirektoratet](#) om HELFOs refusjonsordning kan benyttes for screening av virusvarianter hos allerede testpositive personer, da hovedformålet for slik subtyping per i dag ikke er pasientens helsehjelp. Dette til forskjell fra regulær SARS-CoV-2-screening, for eksempel på grensene, hvor resultatet får konsekvenser for helsehjelp til de som tester positivt. I tillegg til refusjonsadgang er det viktig med en klar føring av formål og hensikt for at laboratoriene skal ta på seg en slik oppgave, samt eventuell varighet.

Alle screening resultater må også registreres og sendes inn til overvåkingen. Det må derfor lages analysesvar for dette slik at MSIS labdatabasen kan føre statistikk på hvor mange prøver som er screenet og hvor mange som var test positive for variant virus. Pr i dag har FHI ikke system for å motta slike. Informasjon om screening resultater må leveres til referanselaboratoriet for overvåkingsformål. Et system for dette er ikke ennå på plass.

### *Hensiktsmessighet*

- FHI vurderer at det er hensiktsmessig, når smittesituasjonen krever det, at de mikrobiologiske laboratoriene selv kan screene for de mest aktuelle virus varianter.
- En oppsamling av prøver for screening i laboratoriet vil kunne forsinke innsendelse av prøver til overvåking av koronavirus ved FHI.
- Andre private laboratorier vil kunne tilby screening med PCR, men dette er lite hensiktsmessig så lenge de mikrobiologiske laboratoriene har kapasitet. Det vil være betydelig forsinkelse i prøvesvar og innsending til FHI for overvåking dersom prøver skal via et mellomledd før de kommer til oss.

## Bakgrunn

ECDC har i kommende risikovurdering ved modellering gjort en vurdering av hvor mange virusprøver som må undersøkes for å kunne påvise forskjellige prevalenser av virusvarianter ved forskjellig smittetrykk. Et generelt tall som de har kommet fram til er 500 hundre prøver i uken, men har også laget forslag på antall basert på smitteforekomst og på hvilket nivå man ønsker å påvise prevalens av varianter. (Tabell 1). FHI sekvenserer nå flere hundre prøver ukentlig med en hurtigscreening assay av et mindre område av spike proteinet. Selv om området er lite gir det viktig informasjon og kan diskriminere mellom de viktigste variantene som vi er opptatt av i Norge. Så langt gjennom pandemien er rundt 2400 prøver sekvensert med helgenom analyser og FHI har fått inn prøver fra nærmest samtlige utbrudd i Norge og flere innreiseimporter. Fordi helgenom sekvensanalysene er tidkrevende har FHI i midten av januar implementert en hurtig sekvenserings metode som skal fungere som en første screening av et langt større antall prøver på kortere tid. Andelen sekvenserte prøver i januar er så langt 4,7%.

Tabell 1. ECDC sequencing guide: [Sequencing of SARS-CoV-2: first update \(europa.eu\)](https://ecdc.europa.eu/en/our-work/research-and-development/sequencing-of-sars-cov-2-first-update)

**Table A7. Number of sequences required, 2 500 total number of cases per time unit and geographic unit**

Expected prevalence of variant among all circulating viruses	Number of sequences required per time unit and geographic unit of desired resolution			
	Only detect presence of variant viruses with 95% confidence (no precision)	Determination of proportion of variant		
		Low precision (95% relative CI $\pm 50\%$ )	Medium precision (95% relative CI $\pm 25\%$ )	High precision (95% relative CI $\pm 10\%$ )
25.00%	12	45	161	611
10.00%	29	125	388	944
5.00%	57	238	615	1 103
2.50%	110	410	842	1 195
1.00%	243	701	1 070	1 256
0.50%	410	912	1 174	1 277
0.25%	623	1 072	1 233	1 288
0.10%	906	1 197	1 272	1 294

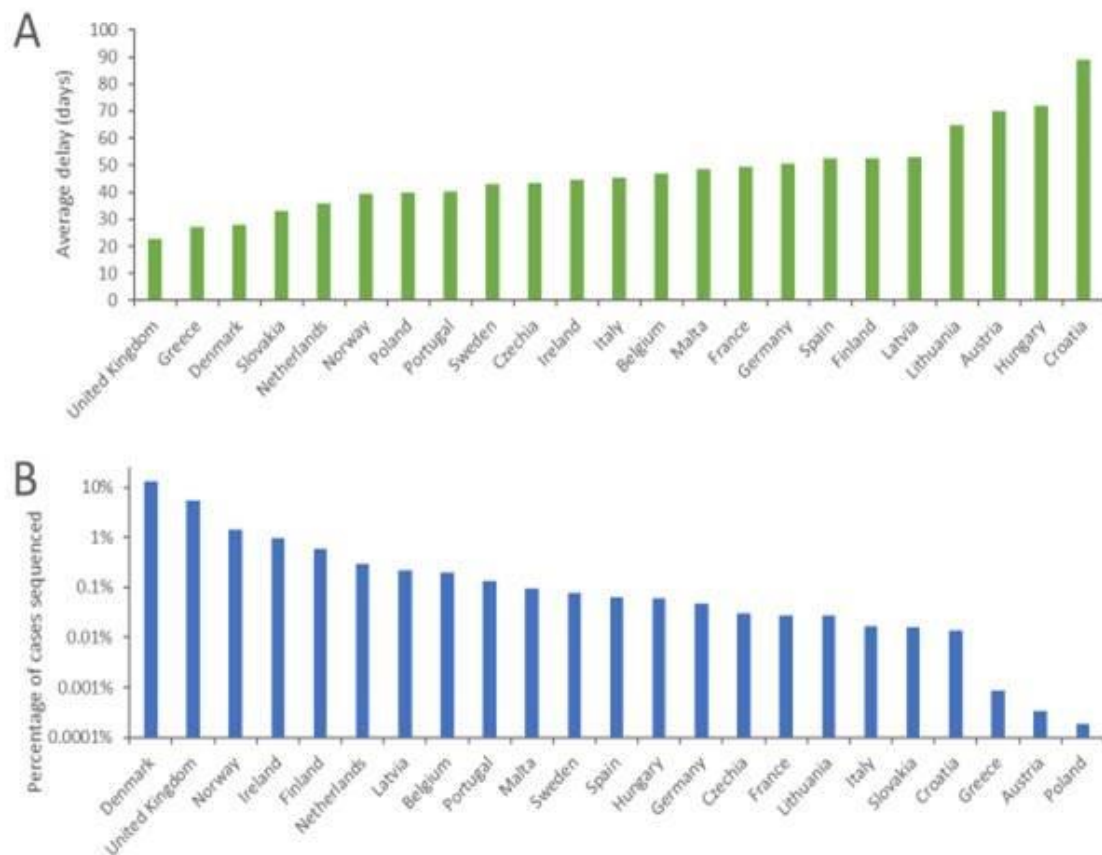
Norge har så langt først og fremst brukt helgenom sekvensanalyse for å studere virusene som sirkulerer i Norge. Alle mikrobiologiske laboratorier plikter å sende inn virus til referanselaboratoriet ved FHI for overvåkingsformål. De skal sende inn rundt 10 prøver fra hver lab i uken. I tillegg skal et utvalg av prøver fra pågående utbrudd, smittesituasjoner der spredning oppleves som unormal, atypiske tilfeller, prøver fra innreisende, døde, reinfeksjoner og ved mistanke om vaksinesvikt sendes til FHI. Referanselaboratoriet ved FHI og de medisinsk-mikrobiologiske laboratoriene har regelmessige møter for gjensidig erfaringsutveksling og presiseringer av råd i forbindelse med analyser, metoder, testsituasjonen og oversendelse av prøver. I dag mottar FHI i overkant av 5% av alle positive prøver i Norge. Prøver som skal analyseres med sekvensering må være av god kvalitet og ha tilstrekkelig viruskonsentrasjon. For overvåking vil en kunne få oversikt over virusvarianter i et utbrudd ved å plukke ut et utvalg av prøvene for sekvensering, slik at dybdeanalyser av alle positive tilfeller fra et utbrudd ikke er nødvendig. Metoden er svært tid- og arbeidskrevende. Likevel har

Norge vært listet som topp tre i Europa med størst andel sekvenserte prøver pr antall smittetilfeller og med tidsriktig analyse og deling av sekvensresultater (Figur 1).

Figur 1. [Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA \(europa.eu\)](https://europa.eu)

RAPID RISK ASSESSMENT Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – 29 December 2020

**Figure 7. Average time from sample collection to sequence publication (A) and percentage of cases reported with sequence (B) in the GISAID EpiCoV database, for samples collected between 1 September 2020 and 27 December 2020, per EU/EEA country having submitted sequenced cases during the period, and the UK**

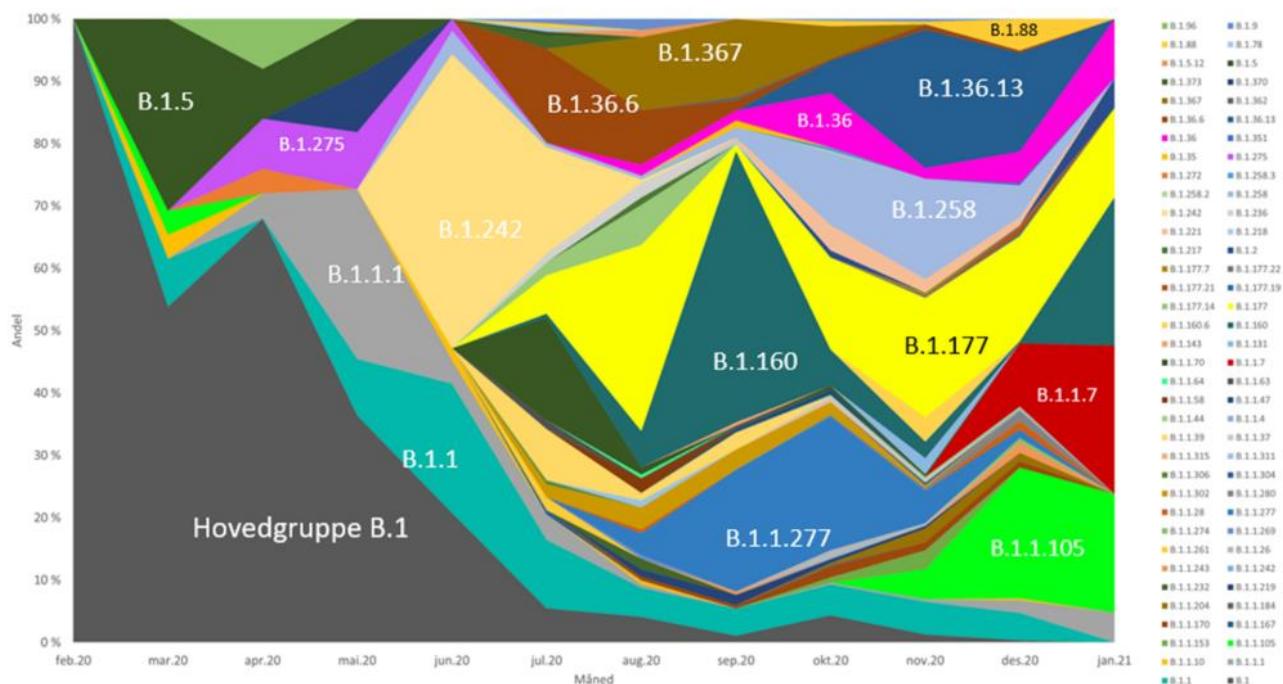


Source: GISAID EpiCoV database (filtered for human SARS-CoV-2 samples only) and TESSy. Cases recorded after 13 December 2020 are not included in the denominator.

Note that all generated sequences are not always uploaded to GISAID EpiCoV, which may lead to an underestimation of the ability of some countries to detect the variant through their national genomic surveillance activities. Iceland has reported to ECDC that all cases in the country are sequenced within 48 hours, although these have not been uploaded to GISAID recently.

Den gode overvåkingen vi har på SARS-CoV-2 virus i Norge har avdekket flere forskjellige virusvarianter i Norge. Vi har fulgt pandemiens utvikling og har sett at ulike SARS-CoV-2 virusvarianter ikke har sirkulert i Norge over tid. Dette indikerer at utbrudd har blitt håndtert effektivt og dermed at virusundergrupper har forsvunnet, mens nye er blitt importert til landet og gitt nye utbrudd. Informasjonen fra den generelle overvåkingen er av svært stor betydning for håndteringen av pandemien. Overvåkingsresultatene publiseres hver uke i korona ukerapporten til

FHI med detaljert beskrivelse av utbredelse av forskjellige virusvarianter i Norge [Ukerapporter om koronavirus og covid-19 - FHI](#).

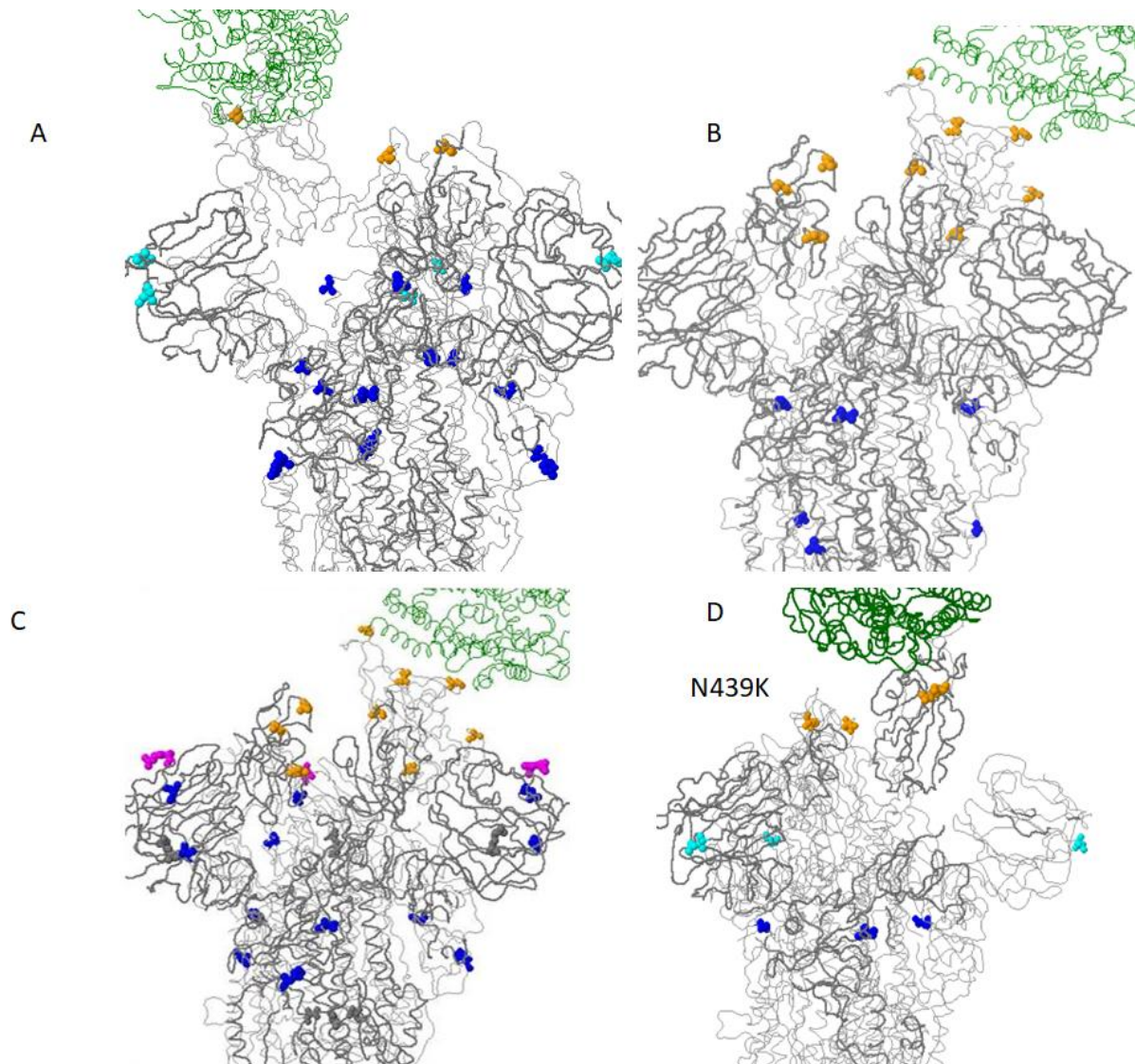


**Figur 2. Andel norske SARS-CoV-2 virus i genetiske undergrupper fordelt på måned for prøvetaking (oppgjort uke 2). Trender for siste måned kan være misvisende pga. ufullstendig geografisk dekning. Tilfellene i gruppe B.1.1.7 har i starten alle vært linket til direkte import fra UK eller nærkontakter smittet fra disse og andelen av disse reflekterer ikke forekomst i befolkningen..**  
Kilde: Folkehelseinstituttet.

## Virusvarianter av betydning

Det er flere forskjellige virusvarianter som gir grunn til bekymring blant de vi kjenner til i dag. Noen har vi sett i landet ved flere anledninger allerede, som har gitt større eller mindre utbrudd som i i noen tilfeller fortsatt pågår. Andre varianter oppfattes som en trussel da de har gitt stor og hurtig smitteutbredelse i andre land og det er uklart om de vil ha påvirkning på vaksineeffekt (Tabell 2). Virusvariantene har alle én eller flere endringer i reseptorbindende domene (Figur 3) som har innvirkning på binding til ACE-2 reseptor på humane celler. I tillegg har enkelte av variantene endringer i epitoper som kan ha innvirkning på vaksinsens effekt. Alle variantene som det følges ekstra godt med på har endringer som i ulik grad styrker binding til denne reseptoren og kan ha ulik grad av økt smittsomhet. I tillegg har enkelte av variantene en rekke andre endringer i genomet som vi ennå ikke forstår betydningen av. Den virusvarianten vi kjenner til som kanskje gir størst bekymring ut fra sine endringer er den brasilianske varianten kalt P1. Dersom smittespredning med denne øker i andre land så vil det være svært viktig å slå hardt ned for å hindre import til Norge. Den sørafrikanske varianten har hatt en enorm smittespredning i Sør-Afrika, noe som også kan tyde på mer smittsomhet. Den britiske varianten ser ut til å være dekket av vaksinen og har færre endringer i forhold til villtype viruset, men har fått stor smittespredning i Storbritannia og Irland. Prevalens ser også ut til å øke i Danmark og modelleringer antar at viruset er langt mer smittsamt. Foruten disse er det også andre virusvarianter, for eksempel i USA, som det er viktig å følge med på. I tillegg har vi alle

de varianter vi ennå ikke har oppdaget som kanskje gir økte smittetilfeller i land der man har mindre oversikt over virusene.



Figur 3. Proteinstruktur av spike proteinet sammen med ACE-2 reseptor (grønn struktur) til variantvirusene 501Y.V1 (UK-variant) (A) og 501Y.V2 (sørafrikansk variant) (B), Brasiliansk variant (C) og B.1.258 virus fra Norge (N439K) (D). Aminosyre endringer i reseptorbindende domene er markert i orange, deletjoner i cyan og glykosyleringsendring i magenta. Mutasjoner merket i blått er øvrige mutasjoner i spike.

Tabell 2. Virusvarianter i som følges nøye

Variant	Viktigste mutasjoner i spike proteinet	Først sett i Norge	Seneste tilfeller med mutasjonen i Norge	Kommentar
1	S477N	September 2020 i forbindelse med smitteutbrudd fra turbuss fra Rogaland.	Januar 2020. Utbrudd på utbrudd i Drammen	Mutasjonen finnes i flere forskjellige genetiske undergrupper (B.1.160 og B.1.160.6 i Norge). Utgjør ca. 7% av alle sekvenser  Gir økt binding til human reseptor, uvisst om det påvirker smittsomhet
2	N439K, med og uten delesjon av aminosyre 69 og 70	Oktober 2020, smitteutbrudd i Trondheim (Lille-London utbrudd). To tilfeller også fra september i Rogaland.	Januar 2020. Utbrudd i Nordland.	Virus med og uten delesjon 69/70 finnes i genetisk undergruppe B.1.258. Disse virus utgjør ca. 8% av alle sekvenseringer.  N439K gir økt binding til human reseptor, mistanke om økt smittsomhet. Undersøkes for immune escape  Uvisst hvilken rolle delesjonen spiller.
3 501Y.V1	N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H, samt delesjonene 69/70/145	Desember 2020, importtilfeller fra Storbritannia	Januar 2020. Importtilfeller fra Storbritannia og deres nærkontakter samt utbrudd i Nordre Follo	N501Y gir økt binding til human reseptor, mistanke om økt smittsomhet. Undersøkes for immune escape.  Uvisst hvilken rolle delesjonene spiller.
4 501Y.V2	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Desember 2020, Importtilfelle fra Sør-Afrika	Januar 2020, Importtilfeller fra Sør-Afrika	N501Y gir økt binding til human reseptor, mistanke om økt smittsomhet. Undersøkes for immune escape. Tre av endringene i spike-proteinene er i reseptorbindende domene.  Uvisst hvilken rolle delesjonene spiller.
5 P1	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484X, N501Y, H655Y, T1027I	Ikke sett i Norge. Fire tilfeller funnet i reisende fra Brasil til Japan i januar 2021	Ikke sett i Norge	Flere vesentlige endringer i spike som må videre utredes. Tre av endringene i spike-proteinene er i reseptorbindende domene.

