

notat

COVID-19-EPIDEMIEN :

Kunnskap, situasjon, prognose, risiko
og respons i Norge etter uke 14

Folkehelseinstituttet, 05.04.2020

Notat

Covid-19-epidemien: Kunnskap, situasjon, prognose, risiko og respons i Norge etter uke 14

Folkehelseinstituttet 5. april 2020

Innhold

Hovedbudskap	5
1. Om denne rapporten	7
2. Epidemiologisk situasjonsrapport	8
3. Arbeidet mot epidemien i enkelte andre land	11
4. Situasjonsforståelse og prognose	14
4.1 Metode	14
4.2 Hovedresultater	14
5. Kunnskapsoppdatering om epidemien	18
5.1 Metode for raske, systematiske kunnskapsoppsummeringer	18
5.2 Kunnskap om barns rolle	18
5.3 Kunnskap om kontaktreducerende tiltak	18
5.4 Kunnskap om risikofaktorer	21
5.5 Kunnskap om vaksineutvikling	22
5.6. Kunnskap om aerosoldannende prosedyrer	23
5.7. Sammenheng mellom alder og letalitet for Covid-19	23
5.8 Risiko for luftbåren smitte ved covid-19	24
5.9 Kunnskap om immunitet etter covid-19	24
6. Risikovurdering	27
6.1 Risiko ved import til Norge	27
6.2 Risiko ved spredning i Norge	28
6.3 Fase	29
6.4 Konklusjon om risiko, sykdomsbyrde og tidsforløp	29
6.5 Scenarier for helsetjenestens planlegging	29
7. Vurdering av de iverksatte tiltakenes smitteverneffekt	31
7.1 Gjeldende kontaktreducerende smitteverntiltak	31
7.2 Mulige justeringer av smitteverntiltakene	31
8. Virkninger på folkehelsen av de iverksatte tiltakene	37
9. Respons	41
9.1 Om smittevernstrategi	41
9.2 Om smitteverntiltak	44
9.3 Situasjonen i Norge nå	48
9.4 Vurderinger	49
9.5 Anbefaling	51

Vedlegg A. *Situational awareness and forecasting*, 5. april, 2020

Vedlegg B. Overvåking av covid-19-epidemien

Vedlegg C. Vaksineutvikling og vaksiners plass i den pågående covid-19-epidemien

Vedlegg D. Covid-19: sammenheng mellom alder, komorbiditet og sykdomsalvorlighet – en hurtigoversikt

Vedlegg E. Immunity after COVID-19 infection

Vedlegg F. Vurdering av smitteverntiltak

Hovedbudskap

I november 2019 ble et menneske for første gang smittet med et virus fra et dyr på et dyremarked i Wuhan. Det ble starten på først en alvorlig lokal epidemi i Wuhan og siden en pandemi som nå har nådd Norge.

Viruset, et hittil ukjent koronavirus, har siden fått navnet SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19. Mye kunnskap er kommet til: Viruset spres i hovedsak med spyttdråper direkte i ansiktet eller via hender og gjenstander til ansiktet. Ingen var immune. Spredningspotensialet er moderat (R_0 rundt 2,5), noe som tilsier at en epidemi vil ramme 40 - 70 % av befolkningen før den brenner ut. Sykdomsbildet er svært varierende og kan være: ikke merkbar infeksjon, forkjølelse, influensaliknende sykdom, lungebetennelse, akutt lungesvikt og død. Alle kan få alvorlig sykdom, men risikoen for å dø av sykdommen kan være over 1:10 hos de eldste, under 1:1000 hos unge voksne og under 1:10 000 hos barn.

Selv om den individuelle alvorligheten er nokså lav, vil en ukontrollert epidemi gi en samlet stor sykdomsbyrde med hundretusener av syke og titusener av sykehusinnleggelser. Da vil det ikke være kapasitet til å tilby intensivbehandling til alle som bør ha det. Epidemien må derfor bekjempes.

Siden 12. mars har man forsøkt å slå ned en begynnende epidemi i Norge gjennom tradisjonelle smitteverntiltak pluss omfattende kontaktreduserende tiltak. Mye tyder på at epidemien er på retur. Tiltakene har imidlertid hatt store negative ringvirkninger. Det er derfor viktig med en nøye vurdering av veien videre.

Valget av strategi og tiltak er vanskelig og må gjøres under stor usikkerhet. Det finnes ingen enkle løsninger, og alle strategier er eksperimenter, selv om de selvsagt baseres på det beste foreliggende kunnskapsgrunnlaget. Beslutninger med potensielt store ringvirkninger må tas under usikkerhet.

Valget avgjøres i hovedsak i avveiningen mellom sykdomsbyrden (av covid-19-sykdom) og tiltaksbyrden, altså de negative ringvirkningene av tiltakene som iverksettes, herunder virkninger for virksomheter og individer, også virkninger for liv og helse. I tillegg påvirkes valget av en vurdering av gjennomførbarheten, aksept i befolkningen, økonomiske vurderinger og etikk.

WHOs slagord for den globale covid-19-strategien er: *To save lives, minimize disruption of society, and protect economies.*

Epidemiens utvikling vil påvirkes av smitteverntiltakene. Epidemien har foreløpig gitt relativt lav sykdomsbyrde i Norge, men tiltaksbyrden er betydelig. Strategien med tilhørende mål og tiltak må også de neste månedene justeres etter hvert som situasjonen, kunnskapen og risikovurderingen endres.

Vi anbefaler nå for de nærmeste ukene:

1. Overvåkingen av og forskningen om epidemien og dens sykdomsbyrde må forsterkes slik at man får en god situasjonsforståelse, herunder flere detaljer om hvor og hvordan smittespredningen skjer i Norge, og gode prognoser som grunnlag for valg av strategi og tiltak.
2. Risikogruppene må defineres tydeligere basert på europeiske data.

3. Helsetjenesten må fortsette å bygge kapasitet og planlegge for betydelig økt belastning. Samhandlingen mellom sykehus og kommuner og kommunenes samarbeid med statlige myndigheter må bedres. Helsetjenesten må ikke redusere sin ordinære aktivitet før det er absolutt nødvendig. Alle må sikres den behandling de trenger, uansett om de har covid-19 eller annen sykdom.
4. Norsk helsetjeneste og norske forskningsmiljøer bør initiere og delta i evaluering og forskning om virusets smittsomhet og smittemåter og om effekter av behandling og smitteverntiltak, herunder negative ringvirkninger for folkehelsen og samfunnet.
5. Selv om det fortsatt er usikkert hvor godt hvert enkelt av de kontaktreduserende tiltakene virker, bør man tidlig vurdere å avslutte tiltak med antatt liten eller usikker smitteverneffekt og stor tiltaksbyrde. Stengingen av barnehager, skoler og virksomheter med én-til-én-kontakt bør justeres og delvis eller helt forsøkes avsluttet samtidig som smittevernet ivaretas og overvåking av sykdom forsterkes. Store arrangementer og andre større samlinger av folk der folk står tett, bør fortsatt ikke forekomme, da dette er vist å kunne føre til utstrakt smittespredning dersom det allerede er smitte i befolkningen.
6. Tiltak for testing og isolering av smittede og oppsporing og oppfølging av deres nærkontakter må styrkes med tanke på at disse kan kompensere for kontaktreduserende tiltak som tas bort. Testkapasiteten må økes slik at flere personer med relevante symptomer kan testes. Dette vil også gi bedre kunnskap om epidemiens utvikling i befolkningen og dens fordeling i landet og i grupper av befolkningen. Alternativer til isolering i hjemmet bør etableres for dem som trenger det.
7. Samarbeidet med nordiske land og EU-land om overvåking, situasjonsforståelse, kunnskapsproduksjon, risikovurdering og strategivalg bør opprettholdes.
8. Responsen mot epidemien må være dynamisk og om nødvendig geografisk variert med mål om å ha et sett av tiltak som holder epidemien innenfor helsetjenestens kapasitetsgrense, men uten noen nullvisjon for smittespredningen.
9. Risikokommunikasjonen om denne epidemien må styrkes, og befolkningen må forberedes på at epidemien vil komme, og mange vil da bli syke og noen alvorlig syke.
10. Personer i gruppene med høyest risiko for alvorlig sykdom må i større grad få målrettede budskap og beskyttes mot smitte, om nødvendig med støtte fra frivillige organisasjoner og kommunene. Fullstendig isolasjon for denne gruppen anbefales ikke.
11. Det bør etableres et nasjonalt program for koordinert datainnsamling og datatilgang, forskningsbasert produksjon av kunnskap, systematisk utprøving av tiltak og endringer i tiltak, og vurdering av kunnskapsgrunnlaget for valgene av strategi og tiltak i det videre forløpet av epidemien, herunder vurdering av både sykdomsbyrde og tiltaksbyrde.

1. Om denne rapporten

Denne rapporten inneholder en kort status for covid-19-epidemien i Norge, oppdatering om kunnskapsstatus på viktige temaer, prognose for utviklingen, vurdering av risiko og anbefalinger om smittevernstrategi med mål og tiltak.

Rapporten følger mandatet Folkehelseinstituttet er tillagt i Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer og i smittevernloven.

Rapporten svarer også på Helse- og omsorgsdepartementets bestilling til Folkehelseinstituttet av evaluering av tiltak og råd om justerte tiltak, som skal sendes til Helsedirektoratet med kopi til departementet.

Rapporten bygger på instituttets overvåking av epidemien, modellering av epidemiens spredning, kunnskap om viruset og sykdommen, og smittevernfaglig kunnskap og erfaring. Utførlige notater om risiko og respons av 28. januar¹, 25. februar², 12. mars³ og 24. mars⁴ gir mer bakgrunn.

Et utkast til denne rapporten ble oversendt Helsedirektoratet og Helse- og omsorgsdepartementet 3. april. Denne endelige versjonen er endret slik:

- Den epidemiologiske situasjonsrapporten i kapittel 2 er oppdatert med data per 5. april.
- Kapittel 3 er oppdatert med en omtale av WHO's anbefaling.
- Kapittel 4 er oppdatert med resultater fra modellkjøringer 5. april, og vedlegg A er fra 5. april. Merk at det er betydelige endringer her. Vedlegget svarer dels på Helse- og omsorgsdepartementets ekstra oppdrag av 2. april.
- Et nytt underkapittel 5.9 om immunitet etter covid-19 er tatt inn i kapittel 5 samt et vedlegg E om samme tema.
- Omtalen i underkapittel 6.1 av risikoen med hjemvendte nordmenn er utvidet, som svar på Helse- og omsorgsdepartementets ekstra oppdrag av 2. april.
- Enkelte mindre feil og dårlige formuleringer er justert.

¹ <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/smitte/smittevern-i-helsetjenesten/risikovurdering-av-og-respons-pa-2019-ncov-infeksjon-i-norge-28.01.2020.pdf>

² <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/notater/2020/notat-om-risiko-og-respons-2020-02-25.pdf>

³ <https://www.fhi.no/contentassets/c9e459cd7cc24991810a0d28d7803bd0/notat-om-risiko-og-respons-2020-03-12.pdf>

⁴ <https://www.fhi.no/contentassets/c9e459cd7cc24991810a0d28d7803bd0/covid-19-epidemien-risiko-prognose-og-respons-i-norge-etter-uke-12.-med-vedlegg-24.mars-2020.pdf>

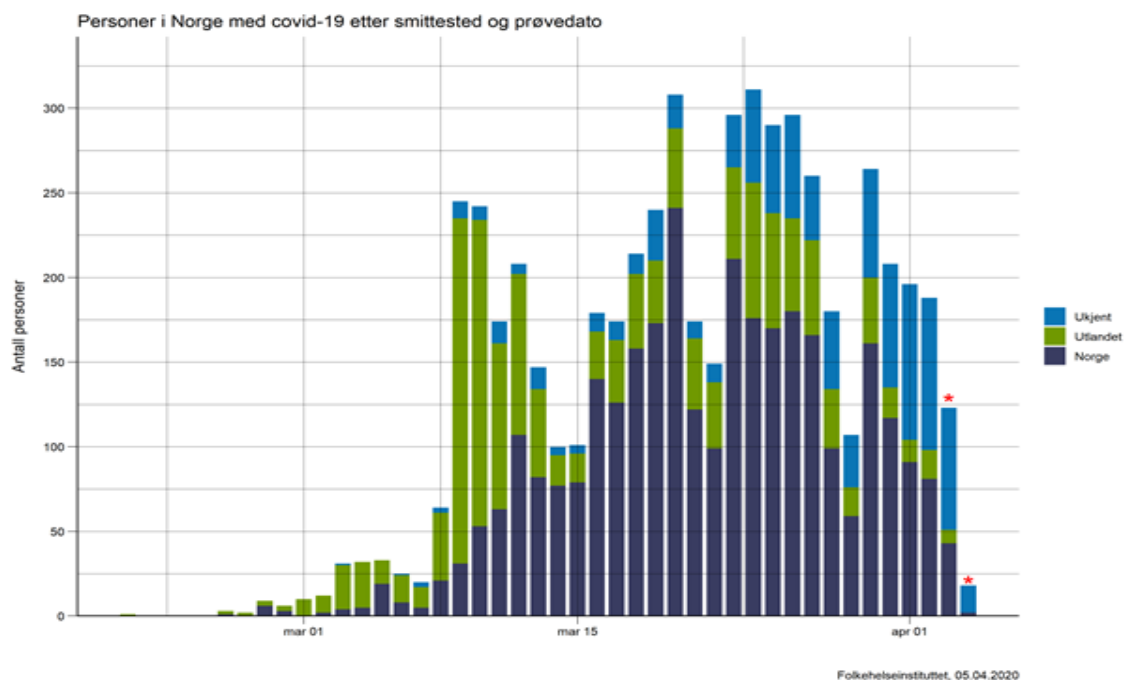
2. Epidemiologisk situasjonsrapport

Folkehelseinstituttet publiserer daglige og ukentlige rapporter om covid-19-epidemiens utvikling i Norge, basert på en rekke overvåkingssystemer (se vedlegg B).

Hovedpunkter per 5. april er:

Antall påviste tilfeller:

- Totalt er det meldt 5640 tilfeller av covid-19 i Norge, 105 per 100.000 innbyggere. Antall nye tilfeller per dag har variert mellom 150-300. Siste uke har det vært en nedgang i antall daglige påviste tilfeller av covid-19.
- Oslo har høyest antall meldte tilfeller i Norge, 228 per 100 000. Dette er det dobbelte av landsgjennomsnittet. Siste uke har det vært en nedgang i daglige påviste tilfeller i Oslo sammenlignet med uken før.
- Totalt er 56% av de meldte tilfellene med påvist covid-19 smittet i Norge. Andelen av meldte tilfeller hvor smittested ikke er rapportert (ukjent) er økende. Det er derfor trolig at andel smittet i Norge er høyere enn rapportert.
- Blant tilfellene smittet i Norge, har andel med kjent nærkontakt til positiv covid-19 og andel uten kjent smittevei vært stabil siden 12. mars.
- Median alder for de meldte tilfellene siden første tilfellet ble rapportert er 48 år og 50% av de meldte tilfellene er menn.
- Personer som har fødeland utenfor Norge, utgjør 21% av de meldte tilfellene av covid-19 i Norge. Blant disse er det flest personer med fødeland Somalia (290). I denne gruppen er forekomsten av meldte tilfeller 1016 per 100.000.



Figur 1. Personer med påvist covid-19 meldt til MSIS, etter smittested og prøvedato

Antall døde

- Totalt 58 dødsfall er rapportert, 1,1 per 100.000 innbyggere.
- Gjennomsnittsalderen på de døde er 85 år og kjønnsfordelingen er lik.

Antall personer innlagt i sykehus og på intensivavdelinger

- Det er innlagt pasienter med påvist covid-19 på sykehus i alle fire helseregioner i landet. Den første pasienten ble innlagt i sykehus 9. mars. Den 5. april var totalt 310 pasienter innlagte. Prevalensen av antall innlagte har vært stabil siste uken.
- Det er totalt 103 personer med bekreftet SARS-CoV-2 inneliggende i intensivsenhet per 5.april. Totalt har 162 personer med bekreftet SARS-CoV-2 vært innlagt i intensivsenhet.

Antall laboratorietester

- Så langt er 108 709 personer testet for SARS-CoV-2, 2026 per 100.000 innbyggere. I gjennomsnitt har andelen positive blant de testede vært ca. 5%, noe høyere de siste to ukene. Årsaken er trolig at det er færre som testes etter de omfattende smitteverntiltakene ble iverksatt 12. mars og at kriteriene for hvem som skal testes ble endret den 13. mars med en presisering den 20. mars.

Konsultasjoner ved legekontor og legevakt - Sykdomspulsen

- Fram til 4. april har Folkehelseinstituttet mottatt informasjon om totalt 87 503 konsultasjoner hos lege og legevakt for mistenkt eller bekreftet covid-19. Diagnosen er som regel ikke laboratorieverifisert, men satt på bakgrunn av sykehistorie og symptombylde. Derfor er det inntil videre sannsynligvis kun en liten andel av konsultasjonene som utgjør reell covid-19.

Selvrapportering av symptomer

- I perioden 22.-30. mars har 23 631 personer meldt fra om nyoppståtte symptomer som kan være covid-19, 25% hadde hatt kontakt med lege, 42% oppfylte WHO's testkriterier (feber og ett annet symptom på akutt luftveisinfeksjon) og 2% var testet. Blant de 204 som kjente til testresultatet sitt var 13% positive.

Vurdering

Antall nye påviste tilfeller med covid-19 daglig har vist en nedgang siste uke. Prevalensen av personer innlagt med covid-19 på sykehus har vært stabil i samme periode. Det har vært en jevn økning i antall pasienter inneliggende i intensivavdelinger, men denne økningen har vært avtakende de siste dagene. Dødeligheten av covid-19 er foreløpig lav. Andelen positive funn blant de som testes, har holdt seg i gjennomsnitt på 5%, men en liten økning den siste uken. Andelen positive blant innlagte følger samme mønster som de som testes ellers. Også ved de private laboratoriene som i hovedsak tester prøver fra primærhelsetjenesten er positivandelen lav, lavere enn for landsgjennomsnittet. Samlet indikerer dette at covid-19 fremdeles har en lav spredning i den generelle befolkningen, og at de fleste har akutt luftveisinfeksjon av andre årsaker.

Data samlet inn gjennom kliniske og mikrobiologiske meldinger/varslinger til Folkehelseinstituttet er i stor grad et uttrykk for hvor mange og hvem man tester og representerer følgelig ikke den reelle forekomsten og distribusjon av tilfeller med covid-19 i befolkningen. Data om sykehusinnleggelser gir et mer stabilt bilde på utviklingen over tid og er mindre avhengig av kriterier for testing.

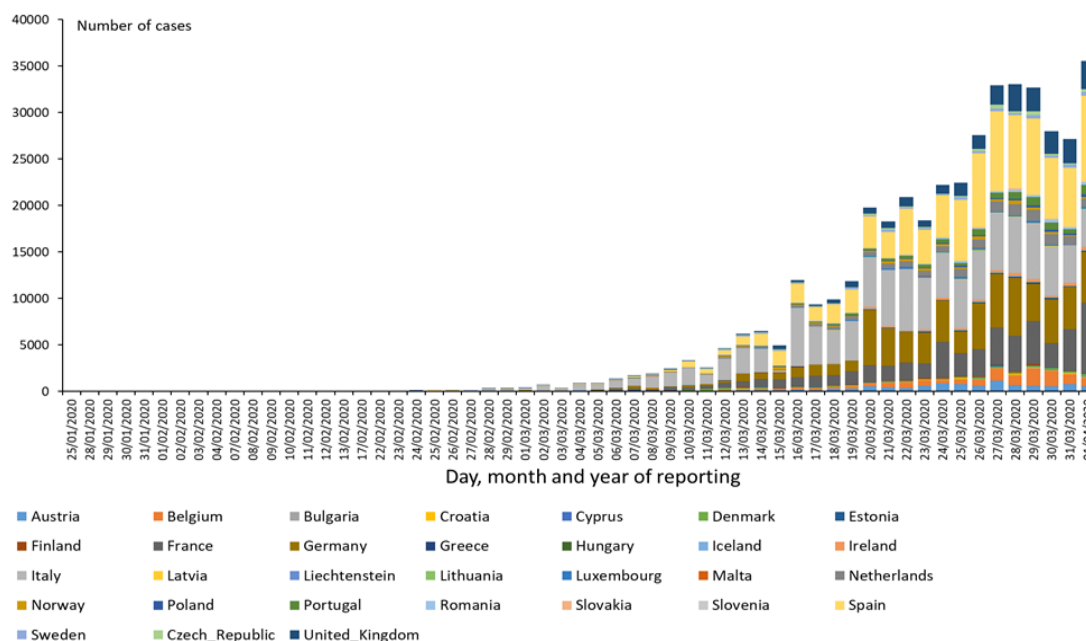
Det er viktig å påpeke at det kan ta 2-3 uker fra smitteverntiltak iverksettes i samfunnet til man ser en nedgang i antall innleggelser. Dette skyldes at det tar vanligvis rundt 5-7 dager fra man smittes til man blir syk, og det kan ta mange dager fra man først får symptomer til man blir så syk at man kontakter lege og legges inn på sykehus.

Det er hovedsakelig voksne og middelaldrende personer som frem til nå har blitt innlagt og behandlet i intensivavdeling i Norge.

Overvåking basert på representative utvalg i befolkningen eller utvidet testing, samt bruk av modeller vil bidra til en bedre oversikt over forekomsten av covid-19 i Norge. Antall smittede i befolkningen fram til 5. april er estimert til å være om lag 14 000, hvorav om lag 40% er diagnostisert.

3. Arbeidet mot epidemien i enkelte andre land

Siden starten av mars har Europa vært episenteret for covid-19 utbruddet og det er nå registrert tilfeller i alle land i regionen. Det europeiske smitteverninstituttet (ECDC) oppgir i sin siste risikovurdering av 25. mars at antallet meldte tilfeller øker i alle EU/EØS-land og følger samme utvikling som tidligere er sett i Hubei-provinsen i overgangen januar-februar og i Italia i overgangen februar-mars.



Figur 2. Antall covid-19 tilfeller etter land i Europa og prøvedato

Situasjonen og hvilken fase landene er i varierer innad i Europa, og strategien og hvilke tiltak som iverksettes varierer også. Selv om tiltak i stor grad tilpasses ulike faser, vil dette også påvirkes av en rekke andre faktorer. Hvilken fase man er i vil også variere innad i landene, noe som kan føre til ulike tiltak i ulike deler av landet.

Som omtalt i kapittel 3 er det ulike strategier som kan legges til grunn for håndteringen av utbruddet og hvilke tiltak som iverksettes.

WHOs kortversjon av den globale covid-19-strategien er: *To save lives, minimize disruption of society, and protect economies.*

WHO oppfordrer til en strategi der man får redusert smitten ved hjelp av testing av mistenkte tilfeller, etablering av gode overvåkingssystemer som raskt kan oppdage nye tilfeller, samt isolering av syke og karantenering av nærkontakter⁵. Slik holdes smitten og smittepresset lavt slik at helsetjenesten kan håndtere de pasientene som får alvorlig sykdom og trenger behandling på sykehus.

WHO oppfordrer dermed til at alle land må prioritere å styrke folkehelsesystemene – etablere tilstrekkelig laboratoriekapasitet, overvåkingssystemer, og ressurser til smitteoppsporing – samtidig med at helsetjenesten styrkes slik at de har kapasitet til å håndtere pasientene. Dette blir exit-strategien slik at landene kan komme ut av den

⁵ <https://www.who.int/publications-detail/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19>

lockdown-situasjonen mange land nå er i, og samtidig unngå en syklus med gjentatte runder med åpning og *lockdown*. Parallelt med dette må det arbeides for utvikling av vaksine og effektiv behandling.

Land	Strategi ⁶	1 Hygiene-tiltak ⁷	2 Oppdaging og isolering ⁸	3 Oppfølging av eksponerte	4 Reisetiltak	5 Kontakt-reducerende tiltak ⁹
Norge	«Slå ned»	Generelle råd	Prioritert testing Isolasjon av syke	Smittesporing og karantene nærkontakter	Unngå utenlandsreiser Karantene	Omfattende
Sverige ¹⁰	«Bremse»	Generelle råd	Prioritert testing Isolasjon av syke	-	Unngå utenlandsreiser	Mer avgrenset
Danmark ¹¹	«Bremse»	Generelle råd	Prioritert testing Isolasjon av syke	-	Unngå utenlandsreiser Karantene	Omfattende
Finland ¹²	«Bremse / Slå ned»	Generelle råd	Prioritert testing Isolasjon av syke	Smittesporing og karantene nærkontakter	Unngå utenlandsreiser Karantene	Omfattende
Island ¹³	«Bremse / Slå ned»	Generelle råd	Utvidet testing Isolasjon av syke	Smittesporing og karantene nærkontakter	Unngå utenlandsreiser Karantene	Omfattende, men skoler og barn-hager kan ha åpent
Nederland ¹⁴	«Bremse»	Generelle råd	Prioritert testing Isolasjon av syke		Unngå utenlandsreiser Karantene bare for reisende fra USA	Omfattende
Storbritannia ¹⁵	«Bremse»	Generelle råd	Prioritert testing Isolasjon av syke	-	Unngå utenlandsreiser Karantene?	Omfattende

Tabell 1. Strategi og tiltak mot covid-19-epidemien i land som Norge gjerne sammenliknes med.

Ofte nevnes to strategier – den ene er å stanse utbruddet og den andre å bremse utbruddet (se kapittel 9.1). Flere land vurderer nå at å skille mellom disse strategiene er mindre relevant, og at strategi og tiltak heller må utvikles og justeres fortløpende basert på ny kunnskap om sykdommen og utbruddets utvikling, effekt av tiltak og muligheter for bedre diagnostikk, behandling og potensiale for vaksine. Både Danmark, Sverige og Finland

⁶ Flere land skiller ikke mellom dette, men har som strategi å iverksette tiltak slik at helsetjenesten har kapasitet til å håndtere pasientene som får alvorlig sykdom og må behandles i sykehus

⁷ Alle har fokus på råd om forsterket hygienetiltak, inkludert håndhygiene og gode hostevaner mv

⁸ Mange land diskuterer nå muligheter for utvidet testing som del av strategien for å begrense smittespredningen

⁹ Alle land har generelle råd om å holde avstand samt skjerming av eldre og sårbare grupper, selv om graden av råd varierer

¹⁰ <http://www.krisinformation.se/> <https://www.folkhalsomyndigheten.se/>

¹¹ <https://www.sst.dk/corona/faq#corona-faq-strategi>

¹² <https://valtioneuvosto.fi/en/information-on-coronavirus/questions-and-answers>

¹³ <https://www.covid.is/english>

¹⁴ www.rivm.nl <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>

¹⁵ <https://www.gov.uk/government/speeches/foreign-secretarys-statement-on-coronavirus-covid-19-30-march-2020>
www.phe.gov.uk

følger en slik strategi selv om tiltakene de har iverksatt varierer. Over har vi sammenstilt informasjon fra enkelte land i en tabell basert på offentlige kilder. Tabellen er ikke komplett for tiltakene, men indikerer noen forskjeller.

4. Situasjonsforståelse og prognose

Vi ønsker å forstå situasjonen og gi prognoser for epidemiens utvikling i Norge. Til dette benytter vi en matematisk simulering sammen med data og kunnskap fra virkeligheten. Det er fortsatt store usikkerheter, og prognosene justeres fortløpende når ny kunnskap tilkommer. Etter hvert som epidemien skrider fram, vil vi ha bedre data som kan bygges inn i modellen.

4.1 Metode

Vi benytter en matematisk modell¹⁶ som simulerer spredningen av covid-19 i Norge over tid og sted. Modellen tar hensyn til befolkningsstrukturen i hver kommune, informasjon om bevegelser mellom kommunene (med basis i opplysninger fire ganger i døgnet om mobiltelefoners bevegelser mellom kommunene). Modellen er en såkalt SEIR-modell uten aldersfordeling, uten hensyn til demografiske endringer og med tilfeldig miksing mellom mennesker.

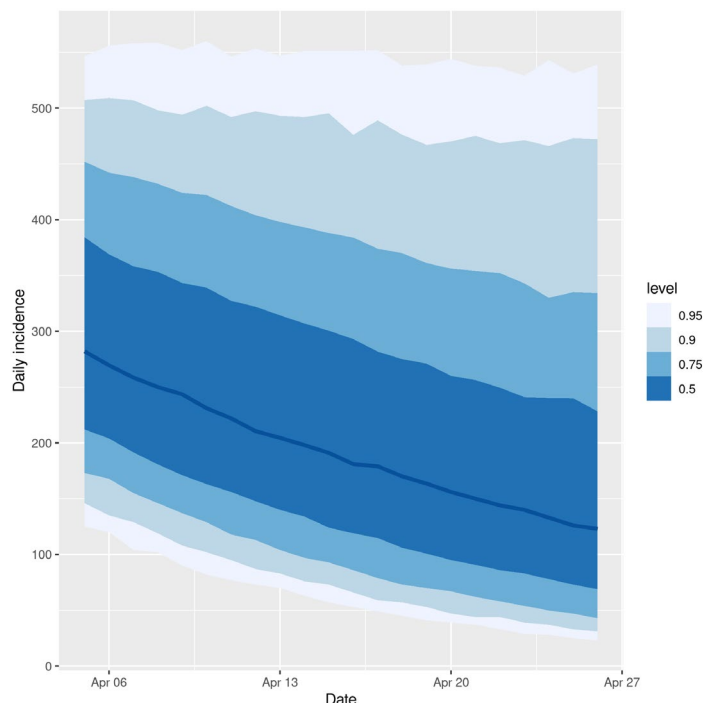
Modellen starter med at kjente tilfeller plasseres i tid og sted og dobles. I modellen beveger mennesker seg så gjennom stadiene mottakelig (S), eksponert og smittet, men ikke smittsom (E), smittsom (I) og immun (eller død) (R). Se nærmere beskrivelse i vedlegg A.

4.2 Hovedresultater

Estimater per 5. april

Hele rapporten finnes i vedlegg A. Alle resultatene er beheftet med usikkerheter siden det er tidlig i epidemien og tallene ennå er små, og siden forutsetningene er usikre.

Reproduksjonstallet beregnes til å ha vært 2,54 (2,16 – 2,80) til 11. mars og deretter synkende ned til **0,71** (0,45 – 1,0) i dag. Reproduksjonstallet ventes ikke å øke de nærmeste ukene. Antallet mennesker som smittes i Norge ventes å synke de neste tre ukene fra nær 300 per dag til rundt 175 per dag.



Figur 3. Estimert daglig antall nye tilfeller av covid-19 i Norge. Se teksten for omtale av forutsetninger og usikkerheter.

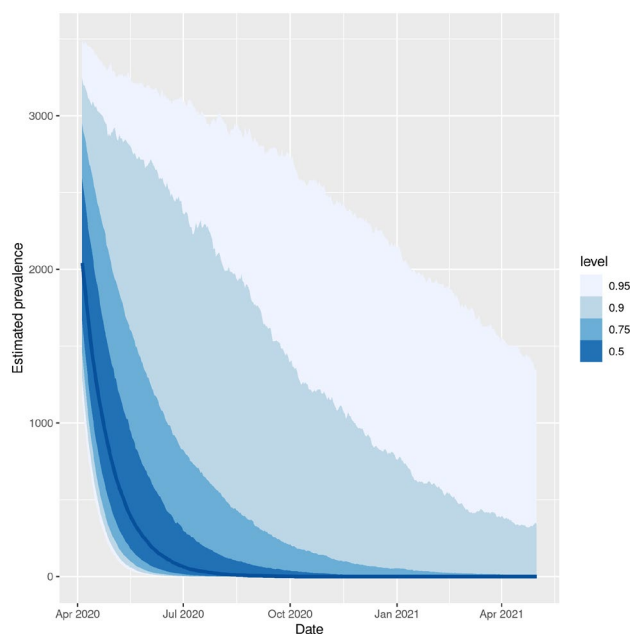
¹⁶ For en generell beskrivelse av simuleringsmodeller ved epidemier viser vi til en fersk artikkel i Tidsskriftet: <https://tidsskriftet.no/2020/03/kronikk/covid-19-simuleringsmodeller-ved-epidemier>

Tabellen nedenfor gir estimater for prevalens (antall foreliggende smittede), antall inneliggende i sykehus og antall inneliggende i intensivavdelinger på tre tidspunkter framover, nemlig 12. april, 19. april og 26. april.

Antall foreliggende smittede (prevalens) den 12. april	1 700
Antall foreliggende smittede (prevalens) den 19. april	1 400
Antall foreliggende smittede (prevalens) den 26. april	1 200 (200 – 3 300)
Antall inneliggende i sykehus 12. april	250 (150 – 375)
Antall inneliggende i sykehus 19. april	200 (85 – 350)
Antall inneliggende i sykehus 26. april	160 (50 – 340)
Antall under intensivbehandling 12. april	85 (55 – 115)
Antall under intensivbehandling 19. april	65 (35 – 100)
Antall under intensivbehandling 26. april	50 (20 – 100)

Tabell 2. Anslag over utviklingen de tre nærmeste ukene. Se teksten for omtale av forutsetninger og usikkerheter. Avrundete tall.

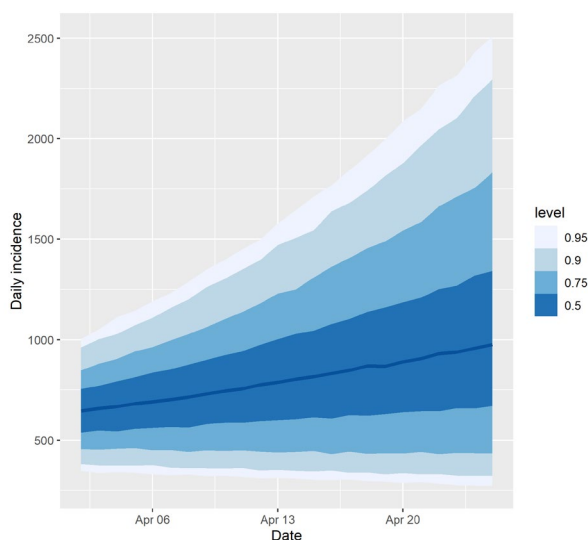
Dersom reproduksjonstallet forblir likt det estimerte (med usikkerhetsintervall), er denne bølgen over toppen, og epidemien vil synke raskt mot sommeren, gitt de forutsetningene som nå ligger bak modellen. En økning av reproduksjonstallet over 1 vil gi ny økning av epidemien.



Figur 4. Scenario for covid-19-epidemien i Norge gitt et effektivt reproduksjonstall på 0,70.

Estimater per 3. april

Denne dagen estimerte vi at reproduksjonstallet var synkende ned mot **1,15** (0,90 – 1,38) den 3. april. Da anslo vi at antallet mennesker som smittes i Norge kunne ventes å øke de neste tre ukene fra rundt 600 per dag til rundt 1 000 per dag.



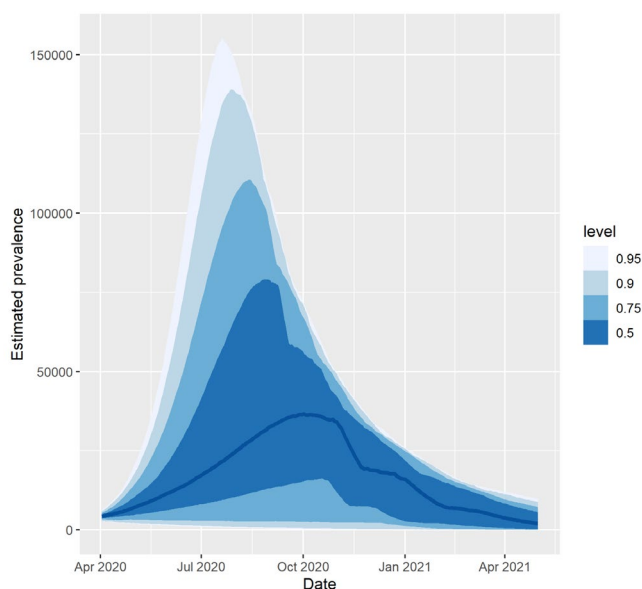
Figur 5. Estimert daglig antall nye tilfeller av covid-19 i Norge. Se teksten for omtale av forutsetninger og usikkerheter.

Tabellen nedenfor ga estimater for prevalens (antall foreliggende smittede), antall inneliggende i sykehus og antall inneliggende i intensivavdelinger på tre tidspunkter framover, nemlig 9. april, 16. april og 23. april.

Antall foreliggende smittede (prevalens) den 9. april	4 400
Antall foreliggende smittede (prevalens) den 16. april	5 050
Antall foreliggende smittede (prevalens) den 23. april	5 900 (1800 – 12 800)
Antall inneliggende i sykehus 9. april	355 (225 – 505)
Antall inneliggende i sykehus 16. april	410 (215 – 650)
Antall inneliggende i sykehus 23. april	475 (200 – 850)
Antall under intensivbehandling 9 april	85 (60 – 115)
Antall under intensivbehandling 16. april	100 (60 - 145)
Antall under intensivbehandling 23. april	115 (55 – 190)

Tabell 3. Anslag over utviklingen de tre nærmeste ukene. Se teksten for omtale av forutsetninger og usikkerheter.

Dersom reproduksjonstallet skulle forbli likt det estimerte (med usikkerhetsintervall), vil epidemien øke sakte utover våren og sommeren og nå en topp i oktober. Rundt toppen vil det være rundt 3 500 personer i sykehus og 1 000 i intensivavdeling, gitt de forutsetningene som nå ligger bak modellen.



Figur 6. Scenario for covid-19-epidemien i Norge gitt et effektivt reproduksjonstall på 1,15.

Kommentar

Vi har tatt med vårt forrige estimat fra 3. april over for å illustrere usikkerheten og for å vise hvor stor betydning små endringer i det effektive reproduksjonstallet får for epidemiens videre gang.

5. Kunnskapsoppdatering om epidemien

5.1 Metode for raske, systematiske kunnskapsoppsummeringer

I systematiske kunnskapsoppsummeringer blir relevant forskningslitteratur innhentet, vurdert og sammenstilt på en systematisk og transparent måte, noe som vanligvis krever flere månedsverk. Under tidspress kan det utarbeides «hurtigoppsummeringer». Disse baserer seg vanligvis på eksisterende kunnskapsoppsummeringer.

Covid-19 er en ny sykdom, og dermed er det uvisst i hvilken grad forskning på andre, liknende sykdommer er relevante for den pågående pandemien. Det gjelder for eksempel forskning på kontaktreduserende tiltak, som i all hovedsak er gjort for influensaepidemier.

Hurtigoppsummeringene som FHI har utarbeidet i forbindelse med covid-19-pandemien baserer seg primært på eksisterende kunnskapsoversikter, men omfatter også nyere, covid-15-spesifikk forskning. FHI har utarbeidet hurtigoppsummeringer på spørsmål om luftsmitte, barns rolle i smittespredningen, betydning av alder og underliggende sykdom, aerosolgenererende prosedyrer, kontaktsmitte, utvikling av immunitet etter gjennomgått sykdom, og beregning av letalitet (CFR).¹⁷

5.2 Kunnskap om barns rolle

Det er ikke noen tvil om at SARS-CoV-2-viruset kan infisere barn, men barna ser ut til å bli smittet i mindre grad, enn voksne.¹⁸ Barn kan også bli syke og få typiske symptomer som feber og luftveisplager, men registreringene som foreligger tyder sterkt på at barn med covid-19 stort sett får mildere symptomer enn voksne. Det er knapt registrert dødsfall blant barn. Blant de syke barna det også relativt få som trenger intensivbehandling.

Vi har funnet få dokumenterte eksempler på sannsynlig smitte fra barn, men det er svært begrenset dokumentasjon på dette og for tidlig å si om barna kan spille en vesentlig rolle i smittespredningen, eller ei.¹⁸

5.3 Kunnskap om kontaktreduserende tiltak

Det aller meste som foreligger av forskning på kontaktreduserende tiltak er utført under, eller i forbindelse med influensaepidemier. Naturlig nok er det ikke kommet noen systematisk kunnskapsoversikt over kontaktreduserende tiltak under covid-19-pandemien.

Det foreligger flere publikasjoner som vi vurderer som relevante når en skal vurdere kontaktreduserende tiltak i forbindelse med covid-19:

- En systematisk oversikt utarbeidet som kunnskapsgrunnlag for WHO's anbefalinger for håndtering av influensaepidemier, *Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza*^{19 20}

¹⁷ <https://www.fhi.no/sv/smittestomme-sykdommer/corona/>

¹⁸ <https://www.fhi.no/publ/2020/barns-rolle-i-spredning--av-sars-cov-2-covid-19/>

¹⁹ https://www.who.int/influenza/publications/public_health_measures/publication/en/

²⁰ https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/5/19-0995_article

- Cochrane-oversikten *Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses* omhandler blant annet kontaktreduserende tiltak (utgitt i 2011, oppdatert versjon lagt ut på medRxiv.org 30.03.2020)^{21 22}
- Rapport fra det europeiske smitteverninstituttet (ECDC), *Considerations relating to social distancing measures in response to COVID-19 – second update*²³
- To studier som modellerer effekten av ikke-farmasøytiske intervensjoner på tilfeller av covid-19 i Storbritannia.

Den første er en grundig utført kunnskapsoppsummering om virkningene av kontaktreduserende tiltak under influensaepidemier. Cochrane-oversikten omhandler kun eksperimentelle (randomiserte studier). Rapporten fra ECDC er i mindre grad forskningsbasert, men er utarbeidet spesifikt for covid-19-pandemien.

Kontaktreduserende tiltak generelt

I ECDC-rapporten slås det fast at det vitenskapelige grunnlaget for kontaktreduserende tiltak er usikkert: «*There is uncertainty over the effectiveness of most social distancing measures as a means of controlling COVID-19.*»²³ Begrunnelsen for kontaktreduserende tiltak hviler først og fremst på et logisk resonnement: økt avstand mellom mennesker medfører mindre smittespredning.²³

I WHO-kunnskapsoppsummeringen for influensaepidemier inngår seks forskjellige typer kontaktreduserende tiltak: Isolering av syke, smittesporing, karantene for nærkontakter, skolestenging, stenging og andre tiltak på arbeidsplassen, og å unngå større folkemengder.^{19 20} Dokumentasjonen, i form av forskning, er gjennomgående svak, og å framskaffe troverdige anslag for størrelsen på effekten av disse tiltakene i en influensaepidemi er knapt mulig – langt mindre for covid-19-epidemien.

Cochrane-oversikten fra 2011 dokumenterte det totale fraværet av solide studier på dette feltet: «*A disappointing finding was the lack of proper evaluation of global and highly resource-intensive measures such as screening at entry ports and social distancing.*» Den oppdaterte versjonen (30.03.2020) viser at det kun er tilkommet én godt kontrollert studie av kontaktreduserende tiltak de siste 10 årene.²²

I studien fra Imperial College²⁴ ble effekten av kontrolltiltak (*lockdown*, stenging av offentlige arrangementer, skolestengning, selvisolasjon og sosial distansering), modellert i 11 land ved å beregne fra antall dødsfall tilbake til å estimere smitte som skal ha foregått flere uker tidligere. Forfatterne konkluderte med at implementeringen av kontrolltiltak har ført til en reduksjon i reproduksjonstallet i de landene hvor det har vært tilstrekkelig tid til å vurdere virkningen av disse (Italia og Spania). Det var ikke mulig å beregne hvilke intervensjoner som kan ha hatt mest innvirkning, gitt at intervensjonene i de fleste land ble implementert raskt etter hverandre. Forfatterne bemerker at R i Norge er estimert til å være 0,97 (CI 0,14-2,14), men at Norge fortsatt var i en tidlig fase av utbruddet, som

²¹ https://www.cochrane.org/CD006207/ARI_physical-interventions-to-interrupt-or-reduce-the-spread-of-respiratory-viruses

²² <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047217v1>

²³ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/considerations-relating-social-distancing-measures-response-covid-19-second>

²⁴ <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-9-impact-of-npis-on-covid-19/>

betydde at det var ikke mulig å observere effekten av intervensjonene enda og heller ikke se den individuelle effekten av ulike tiltak da de ble implementert samtidig.

I studien fra London School of Hygiene and Tropical Medicine ble virkningene av kontrolltiltak (skolestengning, sosial distansering, skjerming av eldre, selvisolering og "lockdown") modellert med hensyn på antall forventede tilfeller, tid til toppen av kurven, antall tilfeller som ville trenge intensiv behandling og antall dødsfall. Studien konkluderte med at ingen av tiltakene alene ville ha tilstrekkelig påvirkning til å redusere R_0 i vesentlig grad. Av tiltakene ville sosial distansering, etterfulgt av skjerming av eldre og selvisolasjon ha best effekt på samtlige parametere. Skolestenging antas å ha minst effekt, og effekten antas å kunne annulleres hvis barn besøker eldre mer enn en gang per uke i intervensjonsperioden.

En kombinasjon av tiltakene er nødvendig for å oppnå optimal effekt. Dersom strenge tiltak pålegges, er de modellert til å kunne forsinke toppen av epidemien med 8 uker og redusere antall dødsfall med 50%. Studien legger til grunn en intervensjonsperiode på 12 uker, og understreker at uansett oppnådd R ved slutten av intervensjonsperioden er det sannsynlig med en rask økning i antall tilfeller etter intervensjonsperiodens slutt. Det belyses også at stenging av fritidsaktiviteter som barer, puber og restauranter, sannsynligvis har en større effekt enn stenging av tilskueridrett. Beste utfall modelleres gjennom langvarig moderate tiltak med intervaller av korte reaktive «lockdown» basert på pre-definerte terskler for iverksetting av strenge tiltak (eks. antall innleggelser).²⁵

Begge studiene konkluderer med at når kontrolltiltakene løftes, vil viruset spre seg og en økning i antall tilfellene bør forventes.

Isolering av syke

Det foreligger ingen kontrollerte studier, kun svak vitenskapelig dokumentasjon, på effekten av isolering av syke.^{19 20} Likevel, det er solide logiske argumenter for at isolering av syke vil påvirke smittespredningen.^{19 20 23} Størrelsen på effekten vil sannsynligvis variere med varigheten av isoleringen.²³

Smittesporing

Det er gjort lite forskning på virkningen av smittesporing under influensaepidemier. Fire modelleringsstudier inngår i kunnskapsoppsummeringen til WHO.^{19 20} Resultatene fra disse tyder på at smittesporing kan ha en viss effekt tidlig i et utbrudd, sammen med isolering av syke og karantene for nærkontakter.

Karantene for nærkontakter

Det eneste kontaktreduserende som er forsøkt evaluert i en kontrollert studie, er karantene for nærkontakter: Ansatte ved en bilfabrikk i Japan ble bedt om å holde seg hjemme hvis et medlem av husholdningen fikk influensaliknende sykdom. Forekomsten av influensa blant de ansatte ble sammenliknet med forekomsten ved en søsterfabrikk i samme by. Resultatene tyder på at karantene medførte færre tilfeller av influensa: På fabrikk med karanteneordningen fikk 2,75 % av de ansatte influensa, mens det var 3,18 % som fikk det på søsterfabrikken. Det påpekes at karanteneordningen også så ut til å medføre høyere forekomst av influensa hos dem som gikk i karantene, sammenliknet med nærkontaktene ved den andre fabrikk, som jobbet som vanlig.^{19 20}

²⁵ <https://cmmid.github.io/topics/covid19/control-measures/uk-scenario-modelling.html>

Denne studien har flere alvorlige svakheter som gir grunn til å betvile resultatene. På den annen side: Ikke-kontrollerte studier har gitt liknende resultater.^{19 20} Dessuten gir det god mening, logisk sett, å skille syke og eksponerte fra andre friske for å redusere risiko for smittespredning.²³

I sum, selv om dokumentasjonen er svak, synes det rimelig å anta at karantene for nærkontakter kan redusere smittespredning.^{19 20}

Skolestenging

Det foreligger ingen kontrollerte studier av skolestenging, men ettersom barn er kjente drivere av influensaepidemier er det logisk at smittespredningen motvirkes av å stenge skoler, noe funn fra ikke-kontrollerte studier bekrefter.^{19 20} Tidspunkt og lengde på skolestenging er antakelig av stor betydning for effekten av tiltaket.^{19 20 23} Det er eksempler på at stengingen er blitt iverksatt for seint til å ha en effekt, og på at smittespredningen har blusset opp igjen etter at skolene gjenåpnet.^{19 20}

Overførbarheten til covid-19-epidemien er uviss, først og fremst fordi det ikke er kjent om, eller i hvor stor grad barn utgjør en smitterisiko.

Vi har identifisert én modelleringsstudie der en har forsøkt å anslå effekten av skolestenging under covid-19-utbruddet i Wuhan, men den baserer seg på svært usikre forutsetninger, blant annet om hvorvidt barn utgjør en vesentlig smittefare.²⁶

Det er ikke mulig, ut fra gjeldende kunnskap, å si om effekten av skolestenging på spredning av SARS-CoV-2 ligger opp mot virkningen en har observert ved influensaepidemier, eller nærmere null.

Stenging og andre tiltak på arbeidsplassen

Forskningsbasert kunnskap om effekt av kontaktreduserende tiltak på arbeidsplassen (inkludert stenging) er stort sett begrenset til modelleringsstudier av influensaepidemier. For influensaepidemier anslås at stenging av arbeidsplasser har noe lavere effekt enn stenging av skoler.^{19 20} Kontaktreduserende tiltak på arbeidsplassen synes først og fremst å være logisk begrunnet: Ved å øke avstanden mellom arbeidstakerne reduseres smitteoverføringen mellom dem. Vi har ikke identifisert studier som spesifikt gjelder stenging av arbeidsplasser med nær kontakt mellom ansatte og klienter, som frisør, massør, eller fysioterapeut.

Unngå større folkemengder

Begrunnelsen for tiltak som skal redusere ansamlinger av mennesker er hovedsakelig logisk begrunnet, supplert med tre ikke-eksperimentelle studier som også tyder på at det å unngå at mange mennesker samles begrenser smittespredningen. To av de tre studiene er basert på erfaringer fra 1918-epidemien i USA.^{19 20}

5.4 Kunnskap om risikofaktorer

Folkehelseinstituttet har nylig foretatt en hurtig kunnskapsoppsummering om covid-19 og risikofaktorer, altså faktorer som øker risikoen for alvorlig forløp av infeksjonen, og vi har definert følgende risikogrupper:

²⁶ [www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30073-6/](http://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30073-6/)

- Eldre personer (over 65 år)
- Voksne personer med underliggende kronisk sykdom som hjerte-karsykdom, diabetes, kronisk lungesykdom, kreft og høyt blodtrykk
- Personer som røyker og personer med overvekt/fedme kan ha en høyere risiko for alvorlig forløp

Det er særlig eldre personer med risikofaktorer som kan få alvorlig forløp av covid-19-sykdom, og risiko for alvorlig sykdom øker med økende alder og flere risikofaktorer. Det er usikkert om norske pasienter med kroniske sykdommer som er godt behandlet har forhøyet risiko for alvorlig sykdom. Det er så langt lite som tyder på at gravide eller barn med kroniske sykdommer har risiko for alvorlig forløp av covid-19.

Sammenheng mellom alder og sykdomsalvorlighet

Barn har et mildere forløp av covid-19 enn voksne. Med økende alder ser det ut til å være en økende andel av covid-19-pasienter som trenger sykehusinnleggelse og som vil trenge intensivbehandling. Statistikk fra mange land viser tydelig at risikoen for å dø av covid-19 er høyere for de eldste.

Sammenheng mellom komorbiditet og sykdomsalvorlighet

Forekomsten av en rekke sykdommer ser ut til å være klart høyere blant pasienter som dør av covid-19, enn de som overlever. Ettersom eldre mennesker også har flere sykdommer, er det imidlertid vanskelig å vite om den økte risikoen blant de eldre skyldes komorbiditet, alder, eller en kombinasjon av disse.

5.5 Kunnskap om vaksineutvikling

Proessen mot utvikling av SARS-CoV-2-vaksine er igangsatt, både fra WHO og fra sentrale vaksineutviklingsorganisasjoner som CEPI, BARDA, en rekke bioteknologiselskaper og globale vaksineprodusenter. Det er i skrivende stund tre kandidater som har startet fase 1-studier og 51 kandidater som er i pre-klinisk fase og er listet opp i landskapsanalysen til WHO. Det er et bredt spekter av vaksinekandidater under utvikling som bygger på ulike vaksineplattformer, noe som er viktig da plattformene vil ha ulike fordeler og svakheter. Det er viktig at WHO i samarbeid med sentrale internasjonale regulatoriske myndigheter styrer valg, prioritering og utvelgelse av kandidater globalt. WHOs plan er å følge utviklingen av mange vaksiner i startfasen og redusere antallet etter hvert som data blir tilgjengelig. Se mer i vedlegg C.

Sentrale utfordringer og begrensinger i den pågående vaksineutviklingen:

- Ved noen infeksjoner kan tilstedeværende antistoffer bidra til å forverre sykdommen dersom en vaksinert blir utsatt for smitte (*antibody enhanced disease*). Det er avgjørende å kunne vise at denne risikoen ikke er til stede ved de vaksinene som velges til full utvikling.
- Vaksineutvikling tar tid. De vaksinene som prioriteres for full utvikling (foreløpig antydes 2-4 kandidater) må gjennom en rekke undersøkelser, inkludert dyreforsøk og kliniske utprøvinger i mennesker. Først må sikkerhet testes hos ganske få mennesker (fase 1), deretter må sikkerhet og effekt testes i gradvis større grupper (fase 2 og 3). Regulatoriske myndigheter må involveres for å vurdere og godkjenne videre utvikling mellom hver fase.

- Noen av vaksinene bruker vaksineplattformer som hittil ikke er benyttet i noen vaksine til mennesker. Utviklingen kan gå fort i startfasen, men det kan dukke opp nye utfordringer underveis.
- Å bygge tilstrekkelig produksjonskapasitet er krevende og viktig. For vaksiner basert på helt nye plattformer vil dette være ekstra krevende, men selv for vaksiner som bruker kjente prinsipper vil det kreve tid å bygge opp kapasitet til å produsere store mengder vaksine.

WHO regner foreløpig med at produksjon til utstrakt bruk tidligst kan starte om 12 – 18 måneder. Den første tiden etter dette vil vaksinen måtte prioriteres meget strengt. Prioriterte grupper vil sannsynligvis være helsepersonell og definerte risikogrupper, men det vil også bli lagt vekt på hvilken fase utbruddet er i og hvilke geografiske områder som derfor trenger vaksinen mest på det tidspunkt. Det vil også kunne bli en internasjonal konkurranse. Det kan bli aktuelt å tilby vaksinen før fase 3-utprøving i høy-risikogrupper hvor risiko for alvorlig sykdom vurderes høyere enn risiko ved en ikke ferdig utprøvd vaksine, men sikkerhet og særlig risiko for *enhanced disease* må da være avklart. En slik bruk av vaksine må ha et regulatorisk rammeverk på plass for å godkjenne bruk i en utbruddssituasjon av pandemisk karakter, “*Emergency Use*.”

5.6. Kunnskap om aerosoldannende prosedyrer

En kartleggingsoversikt, to usystematiske oversikter og ti primærstudier ble identifisert fra litteratursøket og gjennom manuelle søk i referanselister.

Vi identifiserte ikke studier av SARS-CoV-2, men data fra lignende virus underbygger at SARS-CoV-2 kan smitte i forbindelse med gjennomføring av aerosolgenererende prosedyrer på sykehus.

Noen konsistente funn tyder på at det kan produseres aerosoler i forbindelse med intubering, trakeotomi, hjerte-lungeredning og manuell ventilering. Noen studier tyder også på at bronkoskopi, ikke-invasiv ventilering og bruk av forstøver kan bidra til produksjon av aerosoler, men denne dokumentasjonen er svakere og mindre konsistent. For andre prosedyrer enn de overnevnte var dokumentasjonen svært begrenset og/eller tvetydig.

5.7. Sammenheng mellom alder og letalitet for Covid-19

Med økende alder ser det ut til å være en økende andel av covid-19-pasienter som trenger sykehusinnleggelse og som vil trenge intensivbehandling. Statistikk fra mange land hvor letalitet eller det engelske begrepet case fatality rate (CFR) er regnet ut viser tydelig at letaliteten covid-19 er høyere for de eldste. Vi har funnet data for tre land som har sett på aldersrelatert letalitet (Kina, Italia og Sør-Korea) og for disse landene er tallene for hver aldersgruppe like. Data fra noen flere land viser at letalitetsrater for hele befolkningen varierer mye mellom land. Dette kan forklares av ulike alderssammensetning av befolkningen forskjellige teststrategier i forskjellige land. En studie har modellert data fra Kina, men har tatt hensyn til demografi og de delvis ukjente faktorer i starten av en epidemi, som underrapportering, som gjøre det vanskelig å regne ut letalitetstall under en epidemi og kommet til en letalitet på 1,38 % (1.23-1.53). Studien viser at letaliteten i aldersgruppen <60 år er 0.318% (0.274–0.378), mens i aldersgruppen 60 år eller eldre er den 6.38% (5.70–7.17).

Disse tallene ligner letaliteten som er rapportert fra cruiseskipet Diamond Princess. Dette er så langt den eneste populasjonen der alle har blitt testet, og blant disse er 10 personer døde.

Letalitet beregnes som andelen døde blant alle syke innenfor en tidsperiode. Avgjørende for tallet er hvor mange som er påvist med sykdommen (nevneren i brøken). For land som har testet svært mange med mild eller ingen sykdom vil flere av denne gruppen være blant de som tester positivt, og letaliteten vil bli lavere. I tillegg kan kriteriene for når Covid-19 regnes som dødsårsak være av betydning, dette har variert mellom land til nå. Risikoen for alvorlig forløp og død ved covid-19 er høyest hos personer med høy alder og underliggende sykdom. Det kan være vanskelig å fastslå dødsårsaken hos personer som dør etter å ha fått påvist covid-19. Dødsårsaken kan bli gjennomgått og vurdert i etterkant av pandemien. Dessverre vil også nesten alle helsesystemer uansett hvor gode helsesystemer forskjellige land har bli overvældet av sykdomstilfeller under et utbrudd, dette kan også påvirke letaliteten i mange land i tiden fremover.

5.8 Risiko for luftbåren smitte ved covid-19

Funnene i denne hurtigoversikten baserer seg på raske søk i PubMed-databasen. Én forsker har gått gjennom søketreff, valgt ut og oppsummert resultatene. Ettersom det har vært viktig å få fram forskningsresultatene raskt, har vi valgt denne framgangsmåten, selv om det innebærer risiko for at vi kan ha oversett viktig dokumentasjon og kan ha gjort feilvurderinger underveis.

Tre oversikter og 14 primærstudier ble identifisert fra litteratursøket og gjennom manuelle søk i referanselister.

De inkluderte studiene viser at smitte i hovedsak kan spores tilbake til direkte eller indirekte fysisk kontakt, men at varsomhet må utvises ved bruk av enkelte aerosol-genererende prosedyrer på sykehus. Én studie målte virusholdige partikler i luften i pasientrom med innlagte MERS-CoV pasienter, mens en annen studie ikke fant virusholdige partikler i luftprøver tatt ti cm fra haken til en pasient med pågående SARS-CoV-2 infeksjon. Begge studiene som har gjennomført luftprøver er beheftet med metodologisk usikkerhet.

5.9 Kunnskap om immunitet etter covid-19

Folkehelseinstituttets hurtige kunnskapsoppsummering om immunitet og covid-19 publiseres om et par dager; et utkast finnes i vedlegg E.

Vurderingen nedenfor er ikke basert på et systematisk litteratursøk, men er en ekspertvurdering basert på søk i PubMed og Embase databasene/Internett der kvaliteten på artiklene (faglig kvalitet, metodikk, fagfellelvurdering) og kvaliteten på tidsskriftet og selve forskningsgruppen har vært vektlagt. I tillegg er det innhentet vurderinger fra ledende immunologer internasjonalt.

Immunitet

Som for andre virusinfeksjoner er det høyst sannsynlig at de aller fleste vil oppnå immunitet etter gjennomgått SARS-CoV-2-19 infeksjon. Det er derfor ikke sannsynlig at man vil få en reinfeksjon kort tid etter, men det foreligger ennå ingen studier på dette. En

studie gjort i aper viste ingen tegn til reinfeksjon ved gjentatt eksponering for SARS-CoV-2²⁷.

Som vist for andre koronavirus vil nøytraliserende antistoffer mot SARS-CoV-2 gi beskyttelse. Det vil si at B-celler i kroppen produserer antistoffer som vil binde seg til S-proteinet (*spike*-proteinet) på overflaten av viruset. Dette vil hindre at viruset kommer seg inn i celler i kroppen og man unngår dermed infeksjon. De fleste vaksiner som er under utvikling mot covid-19 er basert på S-proteinet.

Det finnes ulike klasser av antistoffer. IgG-antistoffer er de viktigste for beskyttelse, mens IgM-antistoffer er de som dannes først ved en infeksjon. Vi vet ikke hvilket minimumsnivå av IgG-antistoffer mot SARS-CoV-2 som må til for at man skal være beskyttet mot viruset. Ikke alle IgG antistoffer som måles vil virke beskyttende. Studiene som måler antistoff etter SARS-CoV-2-infeksjon er nesten utelukkende basert på tester som måler om antistoffer binder seg til S-proteinet eller andre virusproteiner, men måler ikke om de nøytraliserer viruset og dermed kan korreleres til beskyttelse. Det er vist at COVID-19 infeksjon også stimulerer cellulær immunitet (T-celler), og det er sannsynlig at T-celler vil bidra til beskyttelse basert på erfaringer med SARS viruset (som er svært likt SARS-CoV-2)²⁸.

Måling av immunitet (antistoffer)

Tester for å måle antistoffer mot SARS-CoV-2 i blodet (serologiske tester) er nylig kommet på markedet. Hurtigtester kan brukes til å påvise IgG- og IgM-antistoffer og dermed si noe om man har gjennomgått covid-19, men dette er ikke kvantitative tester som kan måle mengden av antistoffer. Dessverre er slike hurtigtester av varierende kvalitet og et negativt svar utelukker ikke at man er smittet med viruset og er tidlig i sykdomsforløpet. Det tar dager og uker før antistoffene dannes. Den vanligste metoden for å måle antistoffmengde er ELISA, og flere kommersielle testkits er nå på markedet. Flere av disse testes nå ut ved Folkehelseinstituttet og på mikrobiologiske laboratorier ved sykehusene. Dette er pålitelige tester der en kan analysere mange prøver samtidig og som gir relativt raskt svar (timer).

Antistoffer mot SARS-CoV-2 kan typisk måles først 7-14 dager etter infeksjon, men det kan ta noe lenger tid hos enkelte. Som for andre virusinfeksjoner vil ikke alle med gjennomgått SARS-CoV-2-19 infeksjon danne antistoffer (serokonvertere), og det er viktig å få sikre tall på denne andelen. Det foreligger flere studier på dette, men de aller fleste baserer seg på noen få pasienter og usikre hurtigtester med lav sensitivitet og ikke-validerte målemetoder. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Et negativt funn kan skyldes dårlig sensitivitet i testen. Det foreligger nå to studier der det er benyttet en validert ELISA-metode fra en anerkjent leverandør: En studie²⁹ der 80 pasienter inngår finner en serokonversjonsandel for både IgG og IgM på 94 % (75/80), mens den andre studien³⁰ der 173 pasienter inngår finner en langt lavere serokonversjonsandel, 83 % for IgM og 65 % for IgG. Den lave raten i denne studien kan skyldes manglende blodprøver fra flere pasienter sent i sykdomsforløpet. Flere studier er nødvendig før det kan konkluderes om serokonversjonsandel.

De serologiske studiene som foreligger til nå, er alle basert på innlagte covid-19-pasienter. Antistoffresponsen vil kunne være ulik hos asymptomatiske og de med milde symptomer

²⁷ Bao L et al 2020

²⁸ Thevarajan et al, Nature Med, 2020

²⁹ Lou B et al. MedRxiv, 2020

³⁰ Zhao et al. Clin Infect Dis 2020

sammenliknet med de med mer alvorlig infeksjon. Det er derfor viktig å gjøre studier også i disse gruppene.

Varighet av immunitet

Det er for tidlig å si noe om varigheten av beskyttelse etter gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon. Basert på studier av andre koronavirus som SARS-CoV, er det rimelig å anta at beskyttende antistoffnivåer mot SARS-CoV-2 holder seg 1-2 år etter infeksjon³¹, men dette må verifiseres ved studier. For SARS er det vist at cellulære immunresponser (T-celler) er mer langvarige (minst 6-10 år) og det er sannsynlig at dette også vil gjelde for SARS-CoV-2. T-celle responser kan ikke alene forhindre infeksjon, men kan gjøre at man får et mildere sykdomsforløp hvis man skulle bli utsatt for viruset på nytt.

Passiv immunitet

IgG-antistoffer mot SARS-CoV-2 hos mor som har gjennomgått infeksjon i svangerskapet, er vist å kunne overføres til foster via morkaken, men kun i én studie³². Det er sannsynlig at antistoffer overført fra mor vil kunne bidra til å beskytte spedbarnet mot covid-19 de første levemånedene. Beskyttende antistoffer kan generelt også overføres fra mor til spedbarn via morsmelk. Det er hittil ingen publiserte studier som har sett på antistoffer mot SARS-CoV-2 i morsmelk.

Ved å ta blod fra personer noen uker etter at de har gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon, vil blodplasma fra disse kunne gis til risikogrupper for å hindre infeksjon eller til pasienter for å hindre utvikling til mer alvorlig sykdom³³. Plasmaet vil da inneholde antistoffer som raskt (timer eller få dager) vil kunne beskytte mottakeren mot viruset, men vil kun gi kortvarig beskyttelse (uker eller måneder). Passiv immunisering mot COVID-19 prøves nå ut i kliniske forsøk ved flere sykehus rundt i verden.

³¹ Wu et al. Emerg Infect Dis, 2007

³² Zeng et al, JAMA 2020

³³ Casadevall & Pirofski, J Clin Invest, 2020

6. Risikovurdering

Risikovurderingen vurderer sannsynligheten for og konsekvensene av spredning av covid-19 i Norge. Risikovurderingen er grunnlaget for strategien mot viruset. En del premisser for risikovurderingen er drøftet i notatet av 12. mars³⁴.

6.1 Risiko ved import til Norge

I Norge har regjeringen valgt en «Slå ned og hold nede» (også kalt «Undertrykk»)- strategi, mens våre naboland har gått for en bremsestrategi. Dersom vi i Norge får en epidemiologisk situasjon som skiller seg vesentlig fra situasjonen i andre land, vil import av tilfeller fra andre land være en kontinuerlig trussel. Sannsynligheten for import av smitte fra andre land vil da være avhengig av hvor mange som kommer og hvor stor andel av dem som er smittet. Dette vil igjen være avhengig av hvor de har vært og utbredelsen på det stedet. En situasjon hvor Norge har en vesentlig annen smittesituasjon enn våre naboland, vil derfor kunne medføre at vi må opprettholde reiserestriksjoner.

Covid-19 er foreløpig ikke eliminert i noe land. Kina trapper forsiktig ned sine strenge tiltak, og det kan føre til ny økning. Epidemien er tilsynelatende under kontroll i Taiwan og Hongkong mens situasjonen ser ut til å være ustabil i Sør-Korea, og Singapore melder om en økning de siste dagene etter å ha hatt kontroll en periode. Epidemien sprer seg nå raskt i Europa. Sitasjonen i andre deler av verden er vanskelig å bedømme, men vi regner med at epidemien vil spre seg til hele verden. Få nordmenn reiser nå ut av Norge, og dermed kommer få tilbake. Få utlendinger kommer til Norge. Alle som kommer til Norge, må være i 14 dagers innreisekarantene.

Hjemvendte nordmenn fra epidemiske områder

Det vil fortsatt kunne komme en betydelig gruppe nordmenn reisende hjem fra andre land, en del av dem etter lang tids opphold i land med større smittespredning enn Norge. Antallet er ikke kjent, men det kan dreie seg om flere titalls tusen i Spania, et betydelig antall i USA og mange også i andre land.

Generelt vurderer vi at risikoen for at de som har oppholdt seg i disse landene, har blitt smittet med covid-19, er høyere enn for de som har oppholdt seg i Norge. Risikoen for at noen av de som kommer hjem fra epidemiske områder i andre land, utvikler sykdom er derfor noe forhøyet. En ikke ubetydelig andel av de som nå kommer hjem vil tilhøre risikogrupper; de er pensjonister som bor deler av året i varmere strøk. En del av disse vil også ha underliggende sykdom.

Selv om risikoen for smitte vurderes som noe høyere hos denne gruppen enn i den generelle norske befolkningen er det to forhold som gjør at vi ikke ser det som nødvendig å innføre spesielle tiltak overfor denne gruppen:

- De er allerede omfattet av et pålegg om karantene 14 dager etter hjemkomst og videre smitte fra disse vil dermed være minimert.
- For de som tilhører en risikogruppe vil de tilhøre gruppen som anbefales testing hvis de utvikler symptomer forenlig med covid-19.

³⁴ <https://www.fhi.no/contentassets/c9e459cd7cc24991810a0d28d7803bd0/notat-om-risiko-og-respons-2020-03-12.pdf>

Denne gruppen vil kunne bidra til økt antall syke og innleggelser på norske sykehus gitt størrelsen på gruppen, potensielt økt andel smittede og at de har en større andel som tilhører risikogruppen enn befolkningen for øvrig, men det er mindre sannsynlig at denne gruppen vil utgjøre en samtidig stor belastning på helsevesenet. Grunnen for denne vurderingen er at selv om risikoen for å være smittet vil være større enn i den generelle norske befolkningen, er det ikke slik at vi kan forvente at en stor andel av disse er smittet ved ankomst Norge. De vil komme fra flere områder med forskjellig grad av smittepress, og vil med all sannsynlighet ikke være smittet på omtrent samme tidspunkt og dermed heller ikke utvikle sykdom samtidig. De vil også ha bosted flere steder i Norge, og en eventuell mer-belastning vil fordele seg utover flere helseregioner.

Sannsynligheten for import til Norge vurderes nå som moderat.

Konsekvensene av importerte tilfeller avhenger av om de gir opphav til lokal spredning i Norge og av størrelsen på denne spredningen i forhold til den allerede etablerte innenlandske epidemien.

Dersom situasjonen i Norge utvikler seg til å bli vesentlig annerledes enn for våre naboland vil dette kunne ha konsekvenser for reiseråd.

Konsekvensene av import til Norge vurderes nå som små.

Vår konklusjon er dermed:

Risikoen ved import til Norge vurderes derfor nå som **lav**.

6.2 Risiko ved spredning i Norge

Mange kommuner i Norge har fortsatt ikke rapportert om tilfeller med covid-19, mens vi i Oslo og andre større byer ser et helt annet bilde med forholdsvis mange smittede. Sannsynligheten for videre spredning i Norge er avhengig av virusets underliggende spredningspotensial (R_0) og av effekten av de tiltak som er iverksatt samt befolkningens egeninitierte tiltak. Det er iverksatt både mobilitetsreduserende og kontaktreduserende tiltak i Norge, som vil ha smittereduserende effekt i landet som helhet. Det er sannsynlig at tiltakene forsinket spredning til deler av landet som har lite eller ingen smitte. Vi antar at spredningen nå går ganske langsomt, men ikke er stoppet helt opp. Det er imidlertid mange uoppdagete smittede i landet, og derfor vil spredningen trolig fortsette. At ulike deler av landet er i ulike faser av epidemien kan være gunstig med hensyn på ressursituasjonen i helsetjenesten. Deler av landet som opplever lite spredning og har ekstra kapasitet i helsetjenesten vil kunne bistå de deler av landet som opplever størst smittepress dersom det blir overbelastning på helsetjenesten i deler av Norge.

Sannsynligheten for spredning i Norge vurderes nå som høy.

Helsetjenesten vil kunne få betydelige belastninger, men det ser ut som om epidemien er i ulike faser ulike steder i landet.

Konsekvensene av spredning i Norge vurderes nå som store.

Vår konklusjon er dermed:

Risikoen ved spredning i Norge vurderes derfor nå som **høy**.

6.3 Fase

Vi anslår at epidemiens spredning i Norge kan deles i fase 1 til 5 selv om det ikke er tydelige overganger mellom fasene. Epidemien starter for alvor i fase 3, når en topp i fase 4 og reduseres fra fase 5.

Ulike deler av landet ser nå ut til å være i ulike faser av epidemien. Vi er fremdeles i fase 2 som karakteriseres ved at de fleste nye tilfellene er smittet i Norge, og at det finnes flere klynger med minst tre ledd av innenlands smitte, mens deler av landet (særlig Møre og Romsdal og Nord-Norge) er lite affisert og kan sies å være i fase 1. Oslo og omegn ser ut til å være nærmere fase 3 enn de fleste andre områder av landet.

God overvåking bør prioriteres for å raskt identifisere endringer i smittespredningen, også lokalt, som kan indikere faseendring.

6.4 Konklusjon om risiko, sykdomsbyrde og tidsforløp

Vi regner med at Norge vil gjennomgå en covid-19-epidemi med sannsynlig oppstart for alvor i løpet av året. Helsekonsekvensene og belastningene på helsetjenesten blir store.

De iverksatte tiltakene har redusert reproduksjonstallet betraktelig. Den synlige effekten av tiltakene oppnås først to til tre uker etter at de har blitt iverksatt. Det effektive reproduksjonstallet estimeres nå under 1.

Avhengig av valg av strategi og effekt av tiltakene kan vi regne med at 5 - 50 % av befolkningen blir smittet i epidemiens første par år. De samlede helsekonsekvensene avhenger av fordelingen av de ulike utfallene av sykdommen blant de smittede. Det er fortsatt vanskelig å tegne en sykdomspyramide med noen særlig grad av sikkerhet.

Covid-19 kan forløpe alvorlig hos noen, men den store andelen får mild og hos mange nesten asymptomatisk sykdom. Barn får i liten grad alvorlig sykdom ser det ut til. Ungdom, unge voksne og middelaldrende kan få alvorlig forløp. Sykdommen er betydelig farligere for eldre. Også personer med hjertesykdom, lungesykdom, kreft og diabetes, samt røykere, ser ut til å rammes hardere.

Samlet letalitet regner vi med blir godt under 1 % av de smittede, men letaliteten er sterkt aldersavhengig. Den øker bratt fra rundt 70-årsalderen. Vi må regne med at rundt 90 % av dødsfallene kommer i gruppa over 70 år.

Vi regner med at minst 1 % av alle smittede (ikke bare av de syke) vil ha behov for sykehusinnleggelse, og rundt firedel av disse ha behov for mekanisk pustehjelp.

6.5 Scenarier for helsetjenestens planlegging

Siden epidemien er under tydelig påvirkning av smitteverntiltakene, er det ikke mulig å peke på når en epidemi i Norge når toppen. Det avhenger i stor grad av tiltakene som settes inn. Dersom påvirkningen på epidemien forutsetter som nå, er vi over toppen av denne bølgen, jf. kapittel 4.

Vi arbeider nå med å støtte helseforetak og kommuner med bedre prognoser for utviklingen av epidemien, til bruk i deres kapasitetsplanlegging. Inntil videre anbefaler vi

at de fortsatt³⁵ planlegger for en epidemi som varer om lag et år og som på toppen medfører samtidig 29 000 – 36 000 syke, 1 700 – 4 500 på sykehus og 600 – 1 200 på intensivavdeling.

³⁵ <https://www.fhi.no/contentassets/c9e459cd7cc24991810a0d28d7803bd0/notat-om-risiko-og-respons-2020-03-12.pdf>

7. Vurdering av de iverksatte tiltakenes smitteverneeffekt

7.1 Gjeldende kontaktreduserende smitteverntiltak

Den 12. mars og de følgende dagene ble det iverksatt en rekke nasjonale smitteverntiltak med tanke på å redusere kontakthypptigheten i befolkningen. Det er viktig å påpeke at det fortsatt er mange kommuner i Norge som ikke har registrert noen tilfeller av covid-19, mange som kun har enkelttilfeller (fase 1) og noen der smittespredningen er mer utbredt (fase 2, kanskje 3). Selv om man beregner effekt av tiltak på nasjonalt nivå ved å beregne en nasjonal R_E vil dette kunne variere i ulike deler av landet, og effekt og nytte av tiltakene vil også kunne variere.

Som vist i kapittel 4 tyder mye på at tiltakene som ble innført den 12. mars sammen med øvrige tiltak som allerede virket, har hatt god effekt og redusert smittehastigheten i samfunnet betydelig. Det er imidlertid vanskelig å vurdere effekt av de individuelle tiltakene hver for seg da de fleste ble implementert samtidig. Innføringen av kontaktreduserende tiltak, massiv medieomtale og de sterke oppfordringene til befolkningen om å følge myndighetenes råd medførte sannsynligvis også større etterlevelse av de mindre inngripende tiltakene. I tillegg kommer virksomheters og enkeltpersoners selvpålagte restriksjoner. Tiltak som var på plass før 12. mars var generelle hygienetiltak med oppfordring til god håndhygiene og gode hostevaner, rask selvisolering ved sykdom og enkle leveregler i privatlivet og i arbeidslivet om avstand.

I tabellen i vedlegg F oppsummeres tiltakenes antatte effekt og konsekvenser samt eventuelle kompenserende tiltak.

- Tiltak med god smitteverneeffekt og små negative ringvirkninger bør videreføres.
- Tiltak med god smitteverneeffekt, men større negative ringvirkninger, bør vurderes ut fra en samlet konsekvensutredning.
- Tiltak der smitteverneeffekten er usikker og konsekvensene store, bør også vurderes ut fra en samlet konsekvensvurdering og gjennomtenkes nøye med tanke på om tiltakene kan justeres og kompenserende tiltak kan iverksettes for å redusere smittespredningen.

Ettersom det er usikkerhet knyttet til effekten til hvert av de kontaktreduserende tiltakene, er det vanskelig å anslå effekten av å endre på hvert enkelt av dem. Dette skyldes også, som påpekt i kapittel 5.3, at kunnskapsgrunnlaget for kontaktreduserende tiltak til dels er mangelfullt. Beslutningsgrunnlaget kan styrkes ved å sørge for grundig evaluering når det gjøres endringer, som når et nytt tiltak iverksettes eller avsluttes. Den sikreste måten å avklare konsekvensene på, er å randomisere deler av landet (f.eks. kommuner) til å iverksette endringen eller ei. Dette bør vurderes når det kan skje uten større ulemper.

7.2 Mulige justeringer av smitteverntiltakene

Smitteverntiltakene kan klassifiseres slik:

Tiltak 1. God hygiene i befolkningen

Disse tiltakene skal redusere smitte via gjenstander og hender og redusere smitte ved hoste. De består av håndhygiene, unngåelse av kontakt mellom hender og ansikt, unngåelse av hosting på andre, unngåelse av håndhilsing, kyssing og klemming samt vask

av gjenstander som berøres av mange. Dette vurderes som effektive og lite inngripende tiltak som vil ha effekt gjennom hele forløpet av epidemien.

Tiltakene bør videreføres, men kan styrkes overfor sårbare grupper, spesielt eldre personer, men også andre, som innvandrerbefolkning.

Tiltak 2. Tidlig isolering av smittede, herunder testing

Dette tiltaket skal finne og isolere smittede tidlig. Det består av diagnostisering gjennom testing eller egenvurdering og etterfølgende isolering. Det er særlig viktig å oppdage tilfeller blant helse- og omsorgspersonell. Tiltaket har størst betydning i fase 1 og 2, men er viktig også senere. Tiltaket er innført gjennom utstrakt testing og selvdiagnostisering.

Dette vurderes som effektive og lite inngripende tiltak. Det anbefales at dette tiltaket forsterkes. Vi har levert en separat rapport om testing, sporing og isolering av syke der noen av utfordringene belyses. Effekten av tiltakene er stekt avhengig av at vi får på plass forbedrede overvåkingssystemer for covid-19 og utvidet testkapasitet i Norge slik at vi kan finne de som er syke med covid-19, og at vi finner gode løsninger der isolering i hjemmet kan være vanskelig (f.eks. risikogrupper i husstanden mv).

Vurdering om testing:

- Det anbefales at det prioriteres å øke testkapasiteten for å oppdage flest mulige av de som kan være smittet med covid-19.
- Det bør åpnes for testing av personer med symptomer forenlige med covid-19, tidlig i sykdomsforløpet. Personer med milde symptomer bør inkluderes ved tilstrekkelig testkapasitet.
- Det må tilrettelegges for rask innrapportering av positive og negative testresultat for å ha en god oversikt over geografisk spredning og utvikling over tid. Dette gjelder også ved bruk av hurtigtester som påviser infeksjon.
- Nyten av økt testaktivitet bør, ved knapphet, vurderes opp mot prioriteringer i de ulike fasene av utbruddet.
- Det må være tilgjengelig god informasjon om testing, ulike testers egenskaper og betydning av prøvesvar.
- Lavterskeltilbud om testing bør opprettes til spesielt sårbare grupper som rusbrukere.
- Nyten av serologiske tester som viser gjennomgått infeksjon må raskt avklares.
- Det antas at testkapasiteten fortsatt vil ha begrensninger, og det er viktig å fortsatt sikre at det er kapasitet til å teste de alvorlig syke.
- Testing av personer i karantene bør vurderes som et middel til å la disse raskere komme tilbake på jobb.
- Målet er en betydelig høyere testkapasitet enn i dag slik at testing, sporing, isolering og karantene kan brukes erstatning for mer inngripende tiltak. Økt testkapasitet er også nødvendig for å følge epidemiens utvikling i befolkningen, variasjon over tid, geografisk og mellom ulike befolkningsgrupper slik at tiltak kan justeres fortløpende.

Vurdering om isolering:

- Isolering av smittede og karantene av deres nærkontakter bør fortsatt ha høy prioritet.
- Man bør tilby egne fasiliteter til personer som av ulike årsaker ikke kan isoleres hjemme, både for å hindre smitte til risikogrupper og andre innad i husholdningen og for å forbedre oppfølgingen av den syke.
- Tett oppfølging av smittede utenfor sykehus bør standardiseres. Man kan vurdere å innføre pakkeforløp for både smitteoppsporing og isolasjon.
- For noen isolerte personer kan den daglige oppfølgingen til dels automatiseres.

Tiltak 3. Oppfølging av eksponerte – smitteoppsporing, oppfølging og karantene

Smitteoppsporing og karantene skal hindre smitte fra eksponerte personer før de selv er klar over smittsomheten. Det består av oppsporing av nærkontakter til bekreftet smittede og karantene i 14 dager. Tiltaket har størst betydning i fase 1 og 2, men kan være aktuelt også senere. Tiltaket er innført gjennom aktiviteter i kommunene og i sykehusene.

Informasjon fra ECDC om virologiske studier og modelleringsstudier samt informasjon fra smittesporingen viser til at det sannsynlig er en betydelig grad av smitte i den presymptomatiske fasen³⁶. Dette sammen med kunnskapsoppsummeringen nevnt i kapittel 5 tilsier at karantene av nærkontakter er et viktig tiltak for å begrense smittespredningen, og har en tilleggsverdi til isolering av de som har symptomer.

Vurdering om smitteoppsporing:

- Smitteoppsporingsarbeid vil øke i omfang ved økt testing og bør ha høy prioritet
- Smitteoppsporingsarbeidet bør i større grad automatiseres for å avlaste kommunene, og utvikling av digitale verktøy som kan forenkle smittesporingsarbeidet bør derfor prioriteres.
- Ved økt automatisering kan sporingsarbeid være mulig å fortsette også i faser med mye spredning.
- Nærkontakter bør følges tettere opp enn i dag, også gjerne med automatiserte løsninger.
- Det antas at digitale applikasjoner kan ha en supplerende effekt, men at hoveddelen av sporingsarbeidet fortsatt må gjøres manuelt de kommende månedene
- Det er utviklet en digital app for sporing og informasjon til smittede og nærkontakter. Målet er å ta denne i bruk trinnsvis, og arbeide for en så høy dekning av appen i befolkningen som mulig. Vesentlige kommunikasjonstiltak for å motivere til bruk og få oppslutning om sporingsappen så høy som mulig vurderes.
- Det må etableres gode systemer for å kartlegge i hvilke sammenhenger smittespredning forekommer (i f.eks. i husstand, helseinstitusjon, jobb, utesteder mv.) slik at målrettede tiltak kan iverksettes, justeres eller forsterkes raskt ved behov.
- Det bør vurderes å tilrettelegge for at sporingsarbeid kan utføres av annet personell enn kommunalt ansatte.
- Oppsøkende virksomhet i spesielt sårbare miljøer bør iverksettes.

³⁶ ECDC rapid risk assessment covid-19. 7th update. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic>

Disse vurderes som effektive og relativt lite inngripende tiltak, avhengig av hvor stor andel av befolkningen som vil måtte være i karantene. Det kan imidlertid utgjøre et kapasitetsproblem, særlig i helsesektoren, men også i andre sektorer, hvis mange samtidig er i karantene. Vi har ikke gode data på hvor mange av de som identifiseres som nærkontakter og settes i karantene som senere blir syke. Vi kjenner ett eksempel der bare 2 av 83 i karantene i en omfattende smittesporing utviklet sykdom.

Med relativt lav forekomst av smitte i befolkningen, gode smittesporingssystemer og høy kapasitet og evne til å identifisere syke vurderes dette som effektivt og lite inngripende tiltak som bør forsterkes. Ved stor utbredelse av smitte i befolkningen blir dette tiltaket vanskeligere gjennomførbart. Tiltaket kan styrkes og effektiviseres ved hjelp av digitale verktøy, f.eks. apper som kan identifisere nærkontakter og verktøy for kommunelegene som kan lette arbeidet med oppfølging av smittede og deres nærkontakter. Vi styrker også veiledningen til kommunelegene om smitteoppsporing.

Tiltak 4. Færre reisende fra områder med epidemisk spredning

Disse tiltakene skal redusere import av smitte med reisende. De består av tiltak for å redusere reising og innreisekarantene. Tiltakene er viktige når det er stor forskjell i utbredelsen av epidemien mellom Norge og utlandet. Tiltakene er innført gjennom fraråding av utenlandsreiser og innføring av innreisekarantene. Det kan tenkes å være noe mindre relevant nå.

Dersom det er store forskjeller i utbredelse mellom landsdeler, og man ønsker å opprettholde disse forskjellene for å kunne forflytte pasienter til sykehus som har ledig kapasitet, kan man vurdere tiltak mot innenlands reising. Tiltak som hindrer forflytning innenlands, kan også ha negative konsekvenser. Folkehelseinstituttet anbefalte 19. mars 2020 ikke å iverksette tiltak som innreiseregler og karantene mellom kommuner og landsdeler fordi man anså at det hadde liten tilleggseffekt gitt de omfattende tiltakene som allerede var innført.³⁷

Ettersom det er stor usikkerhet rundt hvor stor utbredelse smitten har i mange land, og utbredelsen i Norge fortsatt estimeres til å være relativt lav anbefales å opprettholde tiltakene forbundet med redusert reiseaktivitet inntil videre. For sammenliknbare land der det er god oversikt over den epidemiologiske situasjonen vurderer vi at redusert reiseaktivitet er av mindre betydning.

Tiltak 5. Redusert kontakthypighet i befolkningen

Disse tiltakene skal redusere smitte fra personer som ikke vet de er smittsomme ved å redusere nær kontakt (under om lag én meter) mellom smittede som ikke vet de er smittsomme, og mottakelige personer. Det kan bestå av økt avstand i, mindre bruk av eller stenging av undervisningsinstitusjoner, bedrifter, forsamlingslokaler og kollektivtrafikk. I tillegg kommer generelle råd om å holde avstand til andre mennesker i alle situasjoner og færre møter og samlinger av mennesker. Tiltakene har ulik grad av effekt og ringvirkninger; noen (stenginger av virksomheter) har potensielt store ringvirkninger for individer, virksomheter og samfunn mens andre (råd om å holde avstand) har få negative ringvirkninger.

Tiltakene er mest aktuelle når det ute i samfunnet er en del smittede som ikke vet de er smittsomme, altså i hovedsak fra fase 3 eller sent i fase 2. Ulempene øker med varigheten

³⁷ www.fhi.no

tiltakene pågår. En rekke tiltak er allerede innført, herunder stenging av barnehager, skoler og universiteter samt forbud mot en rekke arrangementer og virksomheter.

1) Redusert kontakthypighet for risikogrupper

Vi vurderer at skjerming av utsatte grupper er et viktig tiltak som bør forsterkes. Rådet kan presiseres nærmere og kommuniseres tydeligere. Hele befolkningen bør etterleve myndighetenes råd om god hånd- og hostehygiene og å holde fysisk avstand, spesielt for å beskytte personer i risikogrupper. Streng isolasjon over lang tid vurderes som et svært inngripende tiltak. Det bør oppfordres til en så normal livsstil som mulig, men personer i risikogrupper kan skjermes ytterligere mot smitte ved styrkede råd om avstand og hygiene:

- De bør unngå å reise kollektivt, spesielt i rushtiden, og unngå store folkemengder.
- Det bør vurderes å innføre egne åpningstider i matvarebutikker, apotek e.l. samt å tilrettelegge for alternative transportmidler til slike steder ved behov.

Mange i risikogrupper har behov for tilrettelagt informasjon om gjeldende smittevernråd. Dette bør styrkes gjennom brukerorganisasjoner, frivillige og ved hjelp av andre ikke-digitale kommunikasjonsformer. Det bør opprettes tilbud om støttende tjenester som ringevenn, handlehjelp osv. til de som trenger det.

Ved behov for nærkontakt i forbindelse med undersøkelse eller behandling av risikogrupper, skal de basale smittevernrutiner følges, hvor bruk av beskyttelsesutstyr inngår som et vurderingspunkt. Det er også viktig med fokus på å skjerme helsepersonell som arbeider med risikogrupper.

Ved akutt luftveisinfeksjon bør alle personer i risikogrupper testes for covid-19 for å sikre en god oppfølging. Nærkontakter med luftveissymptomer bør begrense samværet med personen i risikogruppe og bør tilbys testing for covid-19. Ved bekreftet covid-19 i husholdningen, bør det etableres mulighet for å skille den syke fra friske personer tilhørende sårbare grupper. For eksempel kan det brukes alternative bosteder opprettet av kommunen.

2) Delvis gjenåpning av skoler og barnehager

Som nevnt i kapittel 5 er det fortsatt ukjent hvor stor betydning barn har i smittespredningen. Det er imidlertid kjent at barn blir smittet og får symptomer. Før skolene og barnehagene ble stengt i Norge ble det ikke registrert noe kjent smittespredning blant barn i barnehager eller i barneskoler, og kun sporadiske tilfeller av smitte blant større barn. Sverige som har skolene åpne registrerer veldig få tilfeller hos barn, og har så langt ikke registrert utbrudd i skoler. I en videokonferanse mellom kinesiske og europeiske helsemyndigheter den 19. mars opplyste kinesiske myndigheter om at det ikke var bevisgrunnlag for å si at skoler har en rolle i smittespredning i Kina eller at det var smitte fra barn til voksne, men flere skoler var stengt uansett på grunn av kinesisk nyttår.

Det er derfor fortsatt lite informasjon om utbrudd i barnehager eller skoler, noe som kan skyldes at de fleste skoler og barnehager ble stengt tidlig og at de fleste barn får kun milde symptomer og testes i liten grad. Enkelte land har skolene åpne, og erfaringer fra de landene blir viktige å samle.

Vår vurdering er at effekten av skolestenging er usikker, og at man bør se på mulighetene for gradvis gjenåpning av barnehager og skoler med ordninger som reduserer smittespredning. Noen land har fortsatt skolene åpne, og flere har iverksatt tiltak for å redusere smitte som et føre-var tiltak. Ved en gradvis åpning av skoler bør det vurderes tiltak som

reduserer gruppestørrelse (for eksempel alternerende tilstedeværelse for bare deler av klassen/gruppa), redusere kontakt mellom klasser/grupper, samt forsterket hygiene og hjemmeisolering ved sykdom (se mer detaljerte råd på www.fhi.no).

Ved en eventuell gradvis åpning av skoler må man ha årvåkenhet for rask oppdaging av sykdom, og det bør tilrettelegges for økt testing av barn også med mildere symptomer for å kartlegge eventuell smittespredning i skolemiljø. Det er viktig både for en fortløpende vurdering av tiltaket og samtidig lære mer om barns rolle i smittespredning. Sikrere kunnskap om effekten av slike tiltak kan oppnås gjennom eksperimenter der kommuner randomiseres til ulike tiltak.

3) Delvis gjenåpning av bedrifter som har én-til-én kontakt

Mange virksomheter hvor det er nær kontakt mellom mennesker, for eksempel frisører, hudpleiere, optikere og fysioterapeuter har blitt pålagt å stenge som en del av de kontaktreduserende tiltakene som er på plass etter 12. mars. Tiltaket favner svært bredt, og vi vurderer at dette har en effekt på smittespredningen, men at effekten er avhengig av størrelsen på bedriftene og omfanget av nær kontakt i bedriftene. Det bør vurderes om det er mulig å implementere hygieniske tiltak eller kontaktreduserende tiltak som kan erstatte fullt opphør av driften. Dersom det ikke er mangelsituasjon på smittevernutstyr kan man for eksempel vurdere om man kan gi opplæring i bruk av munnbind som smittevernbeskyttelse for grupper som har nær kontakt med andre gjennom sitt yrke. Dette må sees i sammenheng med mangelsituasjonen globalt på smittevernutstyr, og ved fortsatt mangel må det sikres at munnbind og annet smittevernutstyr må prioriteres til helsepersonell.

4) Oppskalering av bruk av munnbind og annet smittevernutstyr

Generelle kontaktreduserende tiltak har store omkostninger for samfunnet, og tiltak som kan redusere smitterisiko i befolkningen bør vurderes. Vi har i Europa og Norge ikke tradisjon for å bruke munnbind utenfor helsetjenesten. Den 29. januar konkluderte WHO igjen med at det ikke finnes bevis for effekt av munnbindbruk blant befolkningen, med unntak av bruk blant de som har symptomer eller som har tett kontakt med en som er syk. Den 27. mars ble det publisert et systematisk sammendrag om effekt av munnbind blant personer som ikke er diagnostisert med covid-19. Den konkluderte med at det ikke finnes studier som viser effekt av munnbind (*masks*) for å hindre spredning av covid-19 blant friske personer.

Vi er informert om at WHO vurderer sine råd rundt bruk av munnbind til befolkningen. Likeledes gjennomgår Folkehelseinstituttet litteratur på området. Disse gjennomgangene kan medføre ny kunnskap som medfører endring i råd i befolkningen. Vedvarende mangelsituasjon på munnbind må også være en del av vurderingsgrunnlaget likeså effekt av eventuelle munnbind som ikke tilfredsstiller krav for bruk i helsetjenesten og ikke er CE-merket. Det er også mulig å vurdere at deler av befolkningen eller helsepersonell bør anbefales å bruke munnbind. For eksempel anbefaler enkelte land at alt helsepersonell bør bruke munnbind i all pasientkontakt. Råd om bruk av munnbind i kontakt med personer i risikogrupper vil også bli vurdert. Erfaringer fra utbruddet av covid-19 på øyeavdelingen til Oslo Universitetssykehus viste at ingen pasienter ble smittet, til tross for nærkontakt med symptomatisk lege. Dette kan gi en indikasjon på at korrekt bruk av munnbind beskytter mot videre smitte og at opplæring til bruk utenfor helsetjenesten bør vurderes³⁸.

³⁸ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.14426>

8. Virkninger på folkehelsen av de iverksatte tiltakene

De negative ringvirkningene av tiltakene – tiltaksbyrden – på samfunnsøkonomien og arbeidslivet er nå godt synlige. De iverksatte tiltakene vil også kunne ha en rekke utilsiktede virkninger på folkehelsen. Disse kan ha både positive og negative konsekvenser. På den positive siden handler det om menneskelige ressurser som mobiliseres i krisetider, og som vil kunne beskytte både den psykiske og somatiske helsen. Et eksempel er at redusert mobilitet i samfunnet kan redusere skader og ulykker. Det er spesielt viktig å vurdere om tiltakene kan ha alvorlige negative helsekonsekvenser, og hvilke grupper som er mest utsatt for disse utilsiktede effektene.

Kjente helsedeterminanter på alle nivå fra individfaktorer til geopolitiske forhold er påvirket. Permittering, arbeidsløshet, svekket personlig økonomi, avgrensinger av sosiale arenaer, mindre mulighet for fysisk aktivitet og redusert tilgang på helsetjenester har betydning for helse. Det er utfordrende å tallfeste omfanget av disse effektene og hvor varige de blir. Konsekvensene påvirkes også av eventuelle mottiltak fra samfunn og individ.

Negative ringvirkninger av tiltakene kan i større grad ramme utsatte grupper og sosiale ulikheter vil prege konsekvensene. For å forstå utilsiktede helsekonsekvensene av tiltak kreves detaljerte data og omfattende analysearbeid over tid, men noen tema fremstår som sentrale og beskrives kort her.

Dødelighet

Det er ukjent hvilken effekt det pågående utbruddet og tiltakene som er innført vil ha på totaldødelighet, årsakspesifikk dødelighet og hvordan dødelighet ved covid-19 eventuelt forskyver og påvirker dødelighet av andre årsaker. Mønstre i dødelighet ved covid-19 må analyseres i forhold til underliggende dødelighetsrater i ulike aldersgrupper og undergrupper av befolkningen, og inkludere beregninger av tapte leveår. Det er foreløpig for tidlig å gjøre grundige analyser av dette, men slike analyser blir viktige for å forstå konsekvensene av både utbrudd og tiltak.

Negative helsekonsekvenser hos barn

Sårbare barn og unge kan ha behov for ekstra oppfølging gjennom perioden med tiltak. Bortfall av vanlige rammer som skole og barnehage, samt påkjenninger for foreldre, gjør at vi nå anslår at minst 20% av barn og unge er ekstra sårbare for uheldige virkninger av pandemien. Mange familier i sårbar situasjon kan under normale omstendigheter vegre seg for å søke hjelp fra hjelpeapparatet. Denne effekten kan være sterkere nå gjennom frykt for smitte og opplevd og faktisk lavere tilgjengelighet på tjenester, inkludert tjenester utenfor helsevesenet.

Planlagte kontroller og innleggelser for kronisk somatisk sykdom hos barn har blitt utsatt eller kansellert på grunn av smittevern hensyn. I de første ukene falt mange planlagte kontroller for barnekreft bort ved OUS på grunn av manglende frammøte, men innførte tiltak har bidratt til å løse mye av dette problemet. Der er bekymring for at enkelte utsetter å oppsøke helsetjenesten for alvorlig sykdom, men slike effekter er det per nå vanskelig å dokumentere.

Dagens tiltak og prioriteringer har gitt merarbeid og midlertidig utsettelse av skolevaksinasjon og spedbarnsvaksinasjon. Det anses som spesielt viktig at vaksinene som gis

frem til 15 måneders alder opprettholdes. Stengte skoler gir utfordringer med gjennomføring av anbefalt vaksinasjonen klassevis. Gitt gjennomført grunnvaksinering vil kortsiktig utsettelse av vaksinasjon trolig medføre liten ekstra risiko, men kapasitetsvansker ved innhenting av vaksinasjon neste år kombinert med nye kull, kan gi risiko for økt andel uvaksinerte.

Negative helsekonsekvenser hos voksne

Planlagte polikliniske kontroller, operasjoner og innleggelser for somatisk sykdom har blitt utsatt eller kansellert av smittevern hensyn og for å frigjøre kapasitet i sykehusene. Ved OUS er for eksempel aktiviteten redusert med over $\frac{1}{4}$, og på landsbasis er alle screeningundersøkelser som for eksempel mammografiscreeningsprogrammet midlertidig stoppet. Mange konsultasjoner i både primær og spesialisthelsetjenesten gjøres nå via telefon eller video. Disse endringene vil kunne ha konsekvenser for befolkningens helse. Mange pasienter er også redde for å bli smittet dersom de oppsøker fastlege eller sykehus for sykdom og symptomer som ikke er relatert til covid-19. Det rapporteres om at pasientene er sykere ved innleggelser nå enn tidligere. Det har derfor vært satt i gang informasjonstiltak for å få pasienter med kroniske sykdommer til å møte til kontroll og til å ta kontakt ved forverring. For mange av de kroniske sykdommene, som diabetes og høyt blodtrykk, vil vi ikke se helsekonsekvensene umiddelbart, men alvorlige komplikasjoner vil kunne utvikle seg over tid. Det samme gjelder kreft, hvis pasienter som mistenker kreft, eller har tidligere symptomer på kreft, utsetter kontakt med helsevesenet. Det er også rimelig å anta at personer med diffuse symptomer og plager, som kan være en indikator for mer alvorlige underliggende sykdomstilstander, ikke oppsøker helsetjenesten.

Negative helsekonsekvenser hos eldre

Eldre er en sårbar gruppe for covid-19. Alder er i seg selv en risikofaktor og kroniske sykdommer er vanlig. Sykehus og sykehjem er nå lukket for besøkende, og det rammer i stor grad eldre. Familie oppfordres til å ha mindre fysisk kontakt med eldre familied medlemmer og hjemmetjenesten har mindre kapasitet. Det rapporteres også om sykehjemsbeboere som må i karantene etter å ha vært til kontroll på sykehus. Slike tiltak kan medføre manglende oppfølging av kronisk sykdom, manglende praktisk og sosial støtte og større grad av ensomhet og redusert livskvalitet. Langtidsvirkningene av gjennomgått covid-19 infeksjon er foreløpig ukjent, men det antas at forløp av andre kroniske sykdommer kan påvirkes.

Psykiske lidelser og rusbrukslidelser

Personer med psykiske lidelser og/eller rusbrukslidelser kan være mer sårbare i kresituasjoner, inkludert høyere risiko for smitte. Redusert tilgang til helsetjenester og andre tjenester, samt bortfall av sosiale rammer og nettverk, kan påvirke forløp på kort og lengre sikt. Arbeidsledighet og økonomisk usikkerhet, samt uro og isolasjon, kombinert med bortfall av mestringsstrategier øker sannsynligvis risiko for psykiske lidelser.

Risikofaktorer

Tiltakene har inngripende effekter på rutiner og vaner i befolkningen. Det er sannsynlig at dette virker inn på sentrale risikofaktorer som røyking, alkoholbruk, kosthold og fysisk aktivitet.

- Redusert aktivitet i arbeid reduserer også fysisk aktivitet i forbindelse med arbeid og jobbreiser. Mange organiserte rammer og arenaer for trening er stengte. Dette

rammer i stor grad også barn og unge. Det kan også være at fysisk aktivitet øker under tiltakene, men dette kan være sosiale forskjeller i hvem som benytter mer tid til fysisk aktivitet.

- Handlemønster og varekjøp påvirkes også av tiltakene. AC Nielsen rapporterer om 50% økning i salg av sukkervarer fra norsk dagligvarehandel, men det er usikkert hvor mye som skyldes økt konsum og hvor mye som skyldes endring i forsyningskilder.
- Endringer forsyningskilder for alkohol (som bortfall av grensehandel og taxfree, og lite/ingen skjenking av alkohol) samt endringer i sosiale omgangsformer, kan påvirke totalkonsumet av alkohol, og eventuelt omfanget av alkoholrelaterte skader. Nedgang i alkoholkonsum kan gi mindre vold og ordensforstyrrelser, men på samme tid forskyvning fra offentlige rom og sentrumsområder til private hjem og bo-områder.
- Noen av de samme effektene kan gjelde for tobakksbruk som for alkohol. Endring i forsyningskilder vil kunne påvirke konsumet. Ettersom tobakk er en viktig enkeltfaktor for tapte leveår og sykелighet, vil en endring i tobakksbruk over tid kunne få en betydelig folkehelseeffekt.
- Mindre kontakt og andre kontaktformer med primærhelsetjenesten kan endre tilgjengelighet og bruksmønster for reseptbelagte legemidler, inkludert vanedannende legemidler. Det kan også tenkes at endret kontaktform med fastlege fører til endrete demografiske mønstre i bruk og overforbruk av vanedannende legemidler. Sosial isolasjon kan også påvirke psykisk helse og behov for og bruk av visse vanedannende legemidler.
- Tilgang på narkotika kan reduseres som følge av restriksjoner på reising over landegrenser. Dette kan forskyve bruker til andre og farligere rusmidler, men kan også redusere den totale bruken av narkotika.

Datagrunnlag

Mange av de sentrale analysene som trengs for å belyse virkninger på folkehelsen av de iverksatte tiltakene i forbindelse med covid-19, krever løpende dataserier, som finnes i helseregistrene og de store pågående helseundersøkelsene. Vi har lagt ned et betydelig arbeid i å etablere nye datainnsamlinger for å belyse tiltaksbyrden på folkehelsen for mange av punktene over. Det etableres egne store registerkoblinger og det gjøres aktiv datainnsamling fra mange hundre tusen deltagere i kohort-studier. Det er store fordeler med å bygge på eksisterende infrastruktur og kohorter fordi vi kan belyse bakgrunnsfaktorer og utvalgsskjevheter grundig. Noen problemstillinger kan også la seg belyse gjennom hurtigoversikter av eksisterende forskning.

Mulige tiltak for tjenester og kommunikasjon for sårbare grupper

Personer og grupper som har et særlig behov for tilbud og tjenester fra samfunnet vil ha det samme behovet under et utbrudd. Tilbud bør videreføres eller styrkes for å sikre tilgjengelighet av grunnleggende behov som mat, bolig, nødvendige medisiner og helse- og omsorgstjenester. Slike tilbud kan være avgjørende for å gjennomføre smittereduserende tiltak.

Det bør utarbeides alternative kommunikasjonsstrategier for å nå frem med budskap om smittereduserende tiltak, symptomer på covid-19 og råd om når og hvordan sårbare personer skal kontakte helsevesenet ved behov for hjelp. Alternative strategier kan

innbefatte oppsøkende kontakt, informasjonsmateriell på enkelt språk og med illustrasjoner. I tillegg kan informasjon formidles i egnede kanaler, for eksempel via institusjoner, brukerorganisasjoner, frivillige grupper og trossamfunn.

Personer som støtter og arbeider med sårbare grupper bør få nødvendig opplæring i bruk av egnet smittevernutstyr. For enkelte særlig sårbare grupper (hjemløse, rusavhengige, sexarbeidere) bør det etableres oppsøkende helsetjenester for å fremme smittereduserende tiltak og tilrettelegge for covid-19 testing ved mistanke om sykdom.

9. Respons

9.1 Om smittevernstrategi

Grunnlaget for en smittevernstrategi

En smittevernstrategi består av et mål og et sett av tiltak som skal bringes oss til det målet. Strategien bør bygge på overvåking av epidemien, oppdatert kunnskap og nye analyser og vurderinger.

Flere forhold må tas i betraktning når man skal velge strategi, mål og tiltak mot covid-19-epidemien:

- Kunnskap om sykdommen. To forhold peker seg ut:
 - Siden de smittsomme personene kan mangle symptomer, ha få symptomer eller ha symptomer som lett forveksles med andre sykdommer, er det ikke mulig å stoppe epidemien med bare tidlig oppdaging og isolering av de smitteførende (slik man kan med ebola-epidemier og sars-epidemier). Det trengs karantene for nærkontakter og antakelig også tiltak som reduserer hyppigheten av nærkontakt mellom alle mennesker siden det blant dem kan være ikke-erkjente smittsomme personer.
 - Bare høy nok befolkningsimmunitet (lav x i formelen for R_E) kan gi en varig beskyttelse mot nye, store utbrudd ved for eksempel re-import av smitte fra utlandet. Slik befolkningsimmunitet kan bare oppnås ved at tilstrekkelig mange blir naturlig immunisert ved å gjennomgå infeksjonen eller kunstig immunisert ved vaksinasjon.
- Risikovurderingen om sykdommens spredningspotensial og individuelle alvorlighet, herunder sykdomspyramiden, nå og framover.
- Aktuelt situasjonsbilde, herunder sykdomsbyrden og belastningen på helsetjenesten.
- Smitteverneffekt av tiltak. Det er foreløpig ikke mulig å beskrive hvilke tiltak som er nødvendige for å nå et gitt mål. Det er knapt mulig å måle effekten av hvert tiltak isolert fordi tiltakene settes inn som tiltakspakker og hvert tiltak har ulik innvirkning i ulike faser av epidemien. Et tiltaks smitteverneffekt vil derfor variere etter a) hvor utbredt epidemien er på de aktuelle tidspunktet og b) hvilke andre tiltak som fungerer samtidig.
- Tiltaksbyrden, altså tiltakenes negative ringvirkninger for samfunn, virksomheter og individer. Både den økonomiske, etiske, kulturelle, adferdsmessige og juridiske tiltaksbyrden må vurderes. Man bør unngå at tiltakene blir mer kostbare for liv, helse og samfunn enn epidemien ville blitt. Etske forhold spiller også inn.

Samlet betyr disse forholdene at valget av strategi og tiltak er vanskelig og må gjøres under stor usikkerhet. Det finnes ingen enkle løsninger, og alle strategier er eksperimenter. Beslutninger med potensielt store ringvirkninger må tas under usikkerhet, uansett hvem som tar dem.

Forholdene nevnt over betyr også at strategien må være dynamisk. Den må kunne endres når risikovurderingen tilsier det, som følge av ny kunnskap om forholdene over. Mål og vektlegging av tiltakene kan altså endres underveis. For raskt å kunne implementere ny kunnskap i smittevernradene, bør detaljert forskriftsfesting av konkrete smitteverntiltak unngås.

Smitteverntiltak

Tiltakene mot epidemiens spredning tar sikte på å redusere reproduksjonstallet (antallet nye tilfeller som en gjennomsnittspasient gir opphav til) fra det antatte utgangspunkt (R_0) på rundt 2,5 til et effektivt tall nærmere 1 (R_E) slik at epidemien blir mindre og mer langstrakt samtidig som store deler av befolkningen etter hvert gjennomgår epidemien og blir immun (Bremse), eventuelt til under 1 slik at epidemien slås ned. Reproduksjonstallet bestemmes (noe forenklet) av fire faktorer:

$$R_E = \beta_e c_e D_e x$$

Smittsomheten β kan påvirkes ved hygienetiltak (tiltak 1) slik at den effektive (faktiske) smittsomheten blir lavere: $\beta_e < \beta$.

Kontakthyppheten c kan påvirkes med tiltak (tiltak 2-5) som skiller smittsomme personer fra mottakelige personer slik at den effektive (faktiske) kontakthyppheten blir lavere: $c_e < c$. Siden alle smittsomme ikke blir oppdaget, kan man velge tiltak som skiller «alle fra alle», altså senke kontakthyppheten generelt i samfunnet.

Varigheten D av smittsom periode kan påvirkes dersom det kommer et legemiddel (tiltak 6) som direkte angriper viruset og forkorter den tiden pasienten er smitteførende, $D_e < D$. (Noen vil velge å se på isolering av smitteførende som en forkorting av den effektive smitteførende perioden i stedet for redusert kontakthypphet.)

Andelen mottakelige x synker over tid som følge av at mange gjennomgår infeksjonen. Etter hvert blir x så stor at R_E faller under 1 og epidemien dør ut. Det er dette som er den varige løsningen på problemet med covid-19-epidemien. Når det kommer antistofftester, kan vi undersøke immunstatus i utvalg av befolkningen. Dersom vaksinasjon (tiltak 7) blir tilgjengelig, kan x reduseres på kunstig vis.

Et reproduksjonstall på 2,5 er ikke høyt. Erfaringene fra andre land og fra modellering av epidemien tyder på at **det er mulig å påvirke epidemiens gang** gjennom flere godt gjennomførte tiltak i kombinasjon. Selv en liten nedgang i reproduksjonstallet, vil ha stor betydning for epidemiens størrelse og varighet. Av formelen over ser vi for eksempel (forenklet sagt) at en halvering av gjennomsnittlig kontakthypphet mellom smittede og usmittede i landet kan halvere R_E .

Aktuelle strategier

I vår risikovurdering av 24. mars introduserte vi de to strategiene Brems og Undertrykk (eller Slå ned og hold nede):

- «**Brems** epidemien.» Tiltak settes inn for å bremse epidemiens spredning og holde den på lavt nivå – uten en høy topp – med omtrent $R_E = 1,3$ slik at sykehusenes kapasitet holder tritt med epidemien. Sykdomsbyrden blir betydelig. Som en konsekvens av epidemiens gang gjennomgår i løpet av et års tid mange mennesker infeksjonen, de fleste uten problemer, og det bygges immunitet i befolkningen slik at man unngår nye, store bølger. I denne perioden bør personer i kjente risikogrupper skjermes godt.
- «**Slå ned og hold nede** epidemien.» Sterke tiltak settes inn for å kvele epidemien snarest og deretter holde viruset under kontroll med omtrent $R_E = 0,9$. Epidemien begrenses til lokale klynger. Sykdomsbyrden direkte fra covid-19 blir liten. Man hindrer en epidemi helt til vaksinasjon av en nødvendig andel (trolig minst 50 %)

av befolkningen blir mulig tidligst i 2021, eller fram til en effektiv behandling blir tilgjengelig.

Hovedskillet er altså målet. Med Brems lar man epidemien gå gjennom alle fasene fra 1 til 5, men forsøker å trekke den ut i tid og holde toppen under helsetjenestens kapasitetsgrense. Med Slå ned og hold nede forsøker man å holde epidemien i fase 1 eller 2 i ubestemt tid.

	Brems	Slå ned og hold nede
Mål	Bremse epidemien så den ikke overbelaster helsetjenesten	Stoppe epidemien og holde den under kontroll (i fase 1 eller 2) eller eliminere helt fra landet
Mål for effektivt reproduksjonstall RE	Rundt 1,3	Rundt 0,9
Tiltak før epidemien starter for alvor (fase 1 og 2)	1, 2, 3 og 4 (og 5)	1, 2, 3, 4 og 5
Tiltak når epidemien er i gang (fase 3-5)	1, 2, 5	
Sykdomsbyrde fra covid-19	Betydelige: flere hundre tusen syke og et par titusen på sykehus og noen tusen døde*	Liten: noen titusener syke, noen tusen på sykehus og noen hundre døde*
Varighet	Ett år	To år eller mer (til vaksinasjon er mulig)
Immunitet i befolkningen i 2021	40 – 50 %	5 – 10 %

* rundt 90 % av de døde ventes å være over 70 år

Tabell 4. Sammenlikning av to smittevernstrategier mot covid-19-epidemien.

I begge strategier må man nå benytte sterke tiltak for å forsinke spredningen. I Brems-strategien gjøres dette for å utsette oppstarten av epidemien til sykehusene er bedre forberedt; i Slå ned og hold nede-strategien gjøres det for å undertrykke spredningen til vaksinasjon blir mulig.

Strategiene deler noen utfordringer:

- Det er vanskelig å finne riktig nivå av tiltak, altså tiltak som gir det effektive reproduksjonstallet man ønsker (henholdsvis 1,3 og 0,9), men uten å forårsake unødvendig store negative ringvirkninger for individ, virksomheter og samfunn. Tiltakene må iverksettes til riktig tidspunkt, med riktig styrke og med riktig varighet.
- Tiltakene må gjennomføres ganske konsekvent. Strategiene krever sterk gjennomføringskraft. Krav om sterkere tiltak kan komme, men også krav om lettelsener fra deler av befolkningen som er mindre rammet av sykdom, men mer av tiltakenes ringvirkninger. Her er det verdt å minne om at sykdomsbyrden i hovedsak bæres av eldre mens tiltaksbyrden bæres av barn, ungdom, yrkesaktive og virksomheter.
- De kontaktreduserende tiltakene må trolig være ganske omfattende og vare i mange måneder. Noen av tiltakene kan få store negative ringvirkninger for individ, særlig andre grupper av syke som vil trenge helsehjelp, virksomheter og samfunn.

Kanskje kan intensivert oppdaging av smittede og sporing av deres kontakter (tiltak 2 og 3) kompensere for svakere kontaktreduserende tiltak.

- De kontaktreduserende tiltakene må trolig være svært omfattende og kanskje vare svært lenge (til vaksine eller andre tiltak er tilgjengelige). Flere av tiltakene kan få store negative ringvirkninger for individ, særlig andre grupper av syke, virksomheter og samfunn.

Slå nede og hold nede-strategien har et par tilleggsutfordringer:

- Sannsynligvis vil det kreve sterkere og mer langvarige kontaktreduserende tiltak for å undertrykke holde epidemien enn for bare å bremse den, men kanskje kan slike tiltak slås av og på etter behov.
- Det kreves i hele perioden nøye overvåking for å fange opp og umiddelbart respondere på lokale utbrudd som kan oppstå etter skjult spredning i lengre tid.
- Det trengs i hele perioden tiltak mot import av tilfeller med utlendinger som kommer til Norge eller nordmenn som vender tilbake fra reise. Det kan for eksempel være utreiserestriksjoner, innreiserestriksjoner eller innreisekarantene.

Valget mellom disse strategiene avgjøres i hovedsak i avveiningen mellom sykdomsbyrden (av covid-19-sykdom) og tiltaksbyrden, og av gjennomførbarhet.

Internasjonalt legges det nå mindre vekt på å skille strategiene; begge innebærer en betydelig demping av smittespredningen med hardt smittevernarbeid. Med tiltaksbyrden menes de negative ringvirkningene av tiltakene som iverksettes, herunder virkninger for virksomheter og individer, også virkninger for liv og helse. Smitteverntiltakenes antatte nytte må alltid veies mot deres sekundære effekter, særlig inngripende forstyrrelser i driften av samfunnet³⁹ og kostnader. Vi må forsøke å unngå at tiltakene blir mer kostbare for liv, helse og samfunn enn epidemien ville blitt. Etske forhold spiller også inn⁴⁰.

9.2 Om smitteverntiltak

Smitteverntiltakene kan klassifiseres slik:

Tiltak 1. God hygiene i befolkningen

Disse tiltakene skal redusere smitte via gjenstander og hender og redusere smitte ved hoste. De består av håndhygiene, unngåelse av kontakt mellom hender og ansikt, unngåelse av hosting på andre, unngåelse av håndhilsing, kyssing og klemming samt vask av gjenstander som berøres av mange. Disse aktivitetene bør utføres hyppig av alle, uavhengig av kunnskap om egen og andres smittestatus. Tiltakene er nyttige i alle faser og uansett strategi.

Tiltak 2. Tidlig isolering av smittede

Dette tiltaket skal finne og isolere smittede tidlig. Det består av diagnostisering gjennom testing eller egenvurdering og etterfølgende isolering. Det er særlig viktig å oppdage tilfeller blant helse- og omsorgspersonell. Tiltaket har størst betydning i fase 1 og 2, men er viktig også senere. Tiltaket er innført gjennom utstrakt testing og selvdiagnostisering.

³⁹ Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer, 2019.

⁴⁰ <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf;jsessionid=16CD2C33DF2C5191AB7643FB7BAD8D13?sequence=1>

Utover våren synker forekomsten av andre luftveisinfeksjoner (som influensa og forkjølelse), så da øker sjansen for at selvdiagnostisert covid-19 virkelig er covid-19. Se nærmere om testing nedenfor.

Tiltak 3. Oppfølging av eksponerte

Dette tiltaket skal hindre smitte fra eksponerte personer før de selv er klar over smittsomheten. Det er holdepunkter for at smitte fra personer uten symptomer utgjør en betydelig del av smittespredningen. Man må altså spore opp og informere nærkontakter av en indekspasient og informere dem om deres risiko og be dem gå i hjemmekarantene i 14 dager. Trinnene i prosessen framgår av tabellen.

Aktivitet	Ansvar	Vanlig prosedyre i dag
1 Varsling til kommuneoverlegen	Laboratoriet og fastlegen	Telefon
2 Beskjed til indekspasienten og medisinsk oppfølging med tanke på forverring mv.	Fastlegen	Telefon- eller videokonsultasjon og EPJ
3 Smitteoppsporingssamtale med indekspasienten	Kommuneoverlegen*	Telefon og papir, evt EPJ
4 Samtale med smittekontakter og beskjed om karantene	Kommuneoverlegen*	Telefon og papir, evt EPJ
5 Oppfølging av smittekontakter i karantene	Kommuneoverlegen*	Telefon og papir, evt EPJ
6 Kontakt dersom smittekontakt i karantene blir syke	Fastlegen (kommuneoverlegen*)	Telefon
7 Oppsummere statistikk om smitteoppsporingen	Kommuneoverlegen*	Papir, Excel-ark

**eller dennes medarbeidere*

Tabell 5. Smitteoppsporing

Tiltaket er ressurskrevende og har størst betydning når antallet indekspasienter er begrenset. Smitteverneffekten avhenger av hvor stor andel av smittekontaktene som virkelig er smittet. Mye tyder på at det særlig er husstandsmedlemmer som er smittet. Tiltaket har også ringvirkninger ved at mange personer må oppholde seg i karantene i 14 dager.

Tre initiativer er på gang for å effektivisere smitteoppsporingen:

1. Vi forsterker veiledningen om smitteoppsporing på vår hjemmeside og i direkte dialog med kommuneoverleger.
2. Vi tar sikte på å kunne tilby kommunene et enkelt digitalt verktøy for de kommuneoverlegene som ønsker det for å forenkle arbeidet med oversikt, dokumentasjon, påminnelser og statistikk for smitteoppsporing, altså trinn 3-5 og 7 i tabellen.

3. Vi arbeider sammen med Simula og Ehelsedirektoratet om en mobiltelefon-applikasjon som automatisk vil lage lister over personer (dvs. mobiltelefoner tilhørende disse) som indekspasienten har vært i smittefarlig nærkontakt med i den relevante perioden, altså trinn 3-5.

Tiltak 4. Færre reisende fra områder med epidemisk spredning

Disse tiltakene skal redusere import av smitte med reisende. De består av tiltak for å redusere reising og innreisekarantene. Tiltakene er viktig når det er stor forskjell i utbredelsen av epidemien mellom Norge og utlandet. Tiltaket er innført gjennom fraråding av utenlandsreiser og innføring av innreisekarantene. Tiltaket er lite relevant videre under en Bremse-strategi, men vil være relevant under en Undertrykk-strategi.

Det ser ut til at hele landet ikke er i samme fase. Innenlandske reiserestriksjoner kan kanskje forsinke at disse forskjellene utjevnes. Da kan sykehus i de hardest rammede områdene avlastes av sykehus utenfor disse områdene. På kommunenivå har slike restriksjoner lite for seg. Total forsegling av et lite samfunn kan nok stoppe smitten i noe tid, men før eller seinere må kommunen ha kontakt med omverdenen, og da kan man få en bølge av smitte.

Tiltak 5. Redusert kontakthypighet i befolkningen

Disse tiltakene skal redusere smitte fra personer som ikke vet de er smittsomme ved å redusere nær kontakt (under om lag én meter) mellom dem og mottakelige personer. Det kan bestå av økt avstand i, mindre bruk av eller stenging av undervisningsinstitusjoner, bedrifter, forsamlingslokaler og kollektivtrafikk. I tillegg kommer generelle råd om å holde avstand til andre mennesker i alle situasjoner og færre møter og samlinger av mennesker. Tiltakene har ulik grad av effekt og ringvirkninger; noen (stenginger av virksomheter) har potensielt store ringvirkninger for individer, virksomheter og samfunn mens andre (råd om å holde avstand) har få negative ringvirkninger.

Tiltakene er mest effektive når det ute i samfunnet faktisk er en del smittede som ikke vet de er smittsomme, altså i hovedsak fra fase 3 eller sent i fase 2. Ulempene øker med varigheten tiltakene pågår.

Det vil bli økende viktig å skjerme de eldre, særlig de som har alvorlige underliggende sykdommer, fra nær kontakt med potensielt smittede.

Tiltak 6. Antiviral behandling

En rekke antivirale legemidler prøves nå ut mot covid-19. Vi kan regne med svar om effekten av disse i løpet av få måneder. Man venter ikke noe dramatisk gjennombrudd, men kanskje et legemiddel som kan redusere risikoen for alvorlig forløp noe. Formålet med behandlingen er selvfølgelig primært å lindre sykdomsforløpet og unngå alvorlige utfall. Men behandling har også en smitteverneeffekt dersom den forkorter varigheten av smittsom periode. Hver behandlet pasient er altså smitteførende i kortere tid og rekker dermed å smitte færre nye.

Andre effekter av behandling er at belastningen på sykehusene kan bli mindre. Dermed tåles mer før kapasiteten brytes under en større epidemi. Videre kan folk bli mindre redde for sykdommen. God behandling kan i noen tilfeller benytte forebyggende, altså av helsepersonell som stadig er utsatt for smitte eller av personer som ved et uhell kan ha blitt smittet.

Tiltak 7. Vaksinasjon

En rekke grupper verden over prøver nå å utvikle vaksiner mot covid-19, ved hjelp av ulike teknologier. Mange av dem vil lykkes med å lage en vaksinekandidat, men disse skal prøves ut, først på dyr og deretter på mennesker i flere faser. Det trengs en stor utprøving på mennesker for å bevise at den virkelig virker og ikke har farlige bivirkninger. Dette krever tid. Deretter må vaksinen produseres i store nok mengder, noe som kanskje er det mest tidkrevende steget. I beste fall kan vi vaksinere folk fra høsten 2021; i verste fall vil det ikke foreligge noen vaksine på mange år.

Formålet med vaksinasjon er å gjøre folk immune, altså redusere andelen mottakelige i befolkningen.

Om overvåking

Med overvåking menes systematisk innsamling, sammenstilling og analyse av data om forekomsten av smittsomme sykdommer og tilbakemelding om resultatene til bruk for smittevernet. Formålet nå er særlig å følge epidemiens spredning og måle hvordan epidemien og tiltakene mot den påvirker smittespredning, befolkningens helse, bruk av helsetjenester og helserelaterte atferd.

Vi samler, analyserer og produserer overvåkingsresultater for daglig nasjonal situasjonsforståelse, modellering av fremtidige prognoser og scenarioer for utviklingen av epidemien og oversikt over belastning på helsetjenesten. Resultatene deles med befolkningen, helsetjenesten og myndighetene.

Selv benytter vi overvåkingsresultater som grunnlag for risikovurderinger, vurderinger om smittevernstrategi og råd til befolkningen, helsetjenesten og myndighetene.

Vi prioriterer nå å få gjort gode, representative seroprevalensstudier. Det er mange initiativ på dette feltet. Vi jobber med å sette opp en slik undersøkelse bygget på eksisterende kohorter og ser på mulighet for samarbeid med OUS med bruk av deres egenutviklede analysemetode som vil være klar etter påske, og som ser ut til å få stor kapasitet og pålitelighet.

Vårt laboratorium på FHI og flere andre av landets mikrobiologiske laboratorier arbeider med å validere kommersielle antistofftester i disse dager.

Aktivitetene er hjemlet i FHIs mandat, smittevernloven, helseberedskapsloven og folkehelseloven. Overvåkingssystemene bygges ut og forbedres nå veldig raskt. De består blant annet av helseregistre, utvalgsundersøkelser og varslingssystemer. Se nærmere i kapittel 11, vedlegg B.

Om testing

Testing for covid-19 er i seg selv ikke et smitteverntiltak. Testing kan ha flere begrunnelser, og det er ikke sånn at testing automatisk omsettes til forbedret smittevern.

Med over hundre tusen gjennomførte tester for covid-19 er Norge blant landene med aller høyest antall gjennomførte tester per innbygger. Kapasiteten er begrenset, og årsaken varierer mellom laboratoriene. Det kan være mangel på personell til å ta prøver, mangel på beskyttelsesutstyr til dette personellet, mangel på utstyr til prøvetaking (prøvepinner, transportmedium, rør), mangel på laboratorieutstyr (reagenser og forbruksmateriell) og begrenset kapasitet i analysemaskinene.

Formålet med testing for covid-19 kan summeres opp i følgende kategorier, og noe testing har flere formål:

- Testing for medisinsk, diagnostisk formål. Dette er testingen av pasienter med alvorlige sykdomsbilder der resultatet er avgjørende for videre behandling.
- Testing for overvåkingsformål. Dette er testingen av pasienter i overvåkingssystemene nevnt over og i vedlegg B. Utstrakt testing av personer med milde symptomer gir også overvåkingsverdi.
- Testing for forskningsformål. Det er fortsatt mye som er ukjent om spredning av SARS-covid-19. To viktige ubesvarte spørsmål er smittsomheten (målt ved sekundær angrepsrate) i husstanden eller i andre situasjoner og utskillelsen av virus over tid. Vitenskapelige studier kan avklare disse spørsmålene.
- Testing med smittevernformål. Dette er testing for å finne smittede og isolere dem, jf. tiltak 2 over. Testing kan forbedre effekten på smittevernet dersom det fører til raskere isolering og bedre gjennomført isolering (bedre medvirkning) enn isolering etter selvdiagnostisering. Testing og isolering er særlig viktig hos helsepersonell ettersom de potensielt kan smitte mange sårbare personer. Testing og isolering er særlig viktig i fase 1 og 2 (og muligens tidlig i fase 3) av epidemien, altså når antallet tilfeller er nokså lavt. Da har man en mulighet til å finne en stor andel av de smittede og dermed gjøre stort innhugg i epidemien. Testing styrker smitteoppsporingen, tiltak 3, ved at den gir et utgangspunkt for smitteoppsporing som skal føre til karantene for flere nærkontakter. Videre kan testing benyttes hvis nærkontakter i karantene får symptomer. Oppsporing og oppfølging av nærkontakter har størst betydning i fase 1 og 2, men kan være aktuelt også senere for å redusere smittepresset dersom ressursituasjonen tillater det. Samlet sett vil økning av den smittevernbegrunnede testingen kunne gi god smitteverneffekt.
- Testing for praktiske formål. Dette er testing som i noen situasjoner kan bidra til å klarere folk for å gå tilbake i arbeid.

Samlet sett er det grunn til å regne med at økt testing av personer som kan være smittet, selv om det for den medisinske behandlingen av dem har liten betydning, kan gi god effekt på smittevernet dersom positiv test etterfølges av isolering og karantene. Vi viser for øvrig til vårt notat om temaet⁴¹.

9.3 Situasjonen i Norge nå

Den 24. mars bestemte regjeringen at epidemien skal slås ned. De omfattende, statlige tiltakene som ble innført 12. mars, ble derfor videreført. Epidemien er også blitt påvirket av kommunalt vedtatte tiltak samt virksomheters selv pålagte restriksjoner. Det er også grunn til å tro at mange enkeltpersoner med bakgrunn i smittefrykt eller pliktfølelse har pålagt seg selv restriksjoner som går videre enn myndighetenes tiltak. Samlet har dette gitt en nullvisjon for arbeidet mot epidemien; ethvert tilfelle ses på som en svikt i arbeidet.

Sykehusene har redusert sin aktivitet betydelig. Dette skyldes dels at de forbereder seg på et stort antall pasienter med covid-19, at de vil redusere smittepresset mot sykehusene, og at de omdisponerer personell og utstyr. Det ser ut til at en del sykehus har redusert kapasiteten mer enn de hadde behøvd.

⁴¹ Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet. Vurdering av test-, sporings- og isoleringsstrategi. 1.4.2020.

Epidemien er blitt kraftig påvirket av alle disse endringene. Ved starten av epidemien i Norge var det basale reproduksjonstallet R_0 2,54. Nå er det effektive reproduksjonstallet R_E trolig rundt 0,70. Epidemien vil avta raskt framover dersom forholdene som påvirker den, opprettholdes.

Det betyr at epidemien fortsatt er i fase 2 noen steder og fase 1 andre steder, men ikke har gått videre til fase 3.

Ingen sykehus eller intensivavdelinger er overbelastet

9.4 Vurderinger

Siden vår vurdering av 24. mars er vi kommet videre på noen av de uavklarte områdene vi pekte på da:

- Vår matematiske modell for spredningen av epidemien er blitt bedre og kan etter hvert mates med nasjonale data framfor kinesiske data. Dermed kan vi etter hvert gi mer realistiske prognoser.
- Vi observerer at land som Sør-Korea og Singapore som tidligere lot til å klare å holde epidemien nede uten veldig inngripende tiltak, men med stor vekt på smitteoppsporing, nå ser tendenser til økende spredning.
- Vi ser at det åpner seg muligheter for å øke kapasiteten for testing med ordinære tester, og at hurtigtester etter hvert kan bli tilgjengelig. En mobil-app for automatisert smitteoppsporing er klar for utrulling. Testing av antivirale legemidler er i gang.
- Kommunehelsetjenesten og sykehusene har rustet seg for å øke sin kapasitet og tåle større belastning.
- Det er blitt klart at de omfattende tiltakene har enorme negative ringvirkninger for samfunn, virksomheter, grupper av syke og individer, herunder konsekvenser for liv og helse. En samfunnsøkonomisk analyse er på trappene.

Vi vet nå at det har vært mulig å utsette epidemien gjennom sterke kontaktreduserende tiltak (tiltak 5) sammen med de øvrige tiltakene. De kontaktreduserende tiltakene har imidlertid betydelige negative ringvirkninger. Spørsmålet tvinger seg derfor fram om andre typer av tiltak helt eller delvis kan erstatte disse tiltakene.

Antivirale legemidler (tiltak 6) og vaksinasjon (tiltak 7) er ikke tilgjengelig innenfor et kjent tidsrom. Det er derfor naturlig å se om det er mulig å hente ut mer smitteverneffekt av testing og isolering av smittede (tiltak 2) etterfulgt av oppsporing og karantene av deres nærkontakter (tiltak 3). Da trengs bedre kapasitet for testing samt effektivisering av smitteoppsporingen. Som vi har sett, er noen slike forbedringer innen rekkevidde. I tillegg trengs en styrking av overvåkingen og forskningen for å følge epidemien i befolkningen og analyser effekten og ringvirkningene av tiltak med tanke på fortløpende å optimalisere tiltakene.

Økt testkapasitet og effektivisering av smitteoppsporingen er tiltak som er mest effektive i fase 1 og 2, altså når antallet tilfeller er lavt. Det er derfor en fordel at epidemien nå er slått godt ned før man eventuelt tar bort noen av de kontaktreduserende tiltakene.

De kontaktreducerende tiltakene har imidlertid en betydelig signaleffekt og fryktskapende effekt. Signalet har vært en nullvisjon; enhver smittefarlig situasjon og ethvert tilfelle oppleves som et brudd på strategien. Denne kan vedvare selv om de myndighetspålagte tiltakene oppheves, særlig hvis trusselbildet oppleves som like stort. Offentlig pålagte restriksjoner kan da erstattes av virksomheters og enkeltpersoners selvpålagte restriksjoner. For eksempel kan folk la være å sende barna i barnehagen når den åpner. Eller service-virksomheter kan nekte å åpne av hensyn til sine arbeidstakere selv om forbudet oppheves. Eller kommuner kan innføre lokale restriksjoner til erstatning for de statlige. Dette betyr at det kan være utfordrende å «skru av» tiltakene; tregheten er stor. Folk kan forlange garanti mot smitte dersom de skal gjenoppta deltakingen i skole eller arbeidsliv.

Vi er bekymret for de kontaktreducerende tiltakenes negative virkninger på den øvrige helsetjenesten og på folkehelsen.

ECDC er i gang med å analysere mulige tilnærminger for å de-eskalere befolkningstrettede tiltak som har store konsekvenser og kan være vanskelige å vedlikeholde over tid⁴². Mulige alternativer er:

- Opprettholde sterke tiltak inntil et teknologisk gjennombrudd, som et legemiddel eller en vaksine, er på plass.
- Opprettholde sterke tiltak til forekomsten er redusert under en definert grenseverdi, og så fortløpende vurdere innstramming basert på en vurdering av helsetjenestenes kapasitet.
- Finne frem til en kombinasjon av tiltak som kan holde forekomsten på et nivå som helsetjenesten kan håndtere.

Per i dag er det ukjent om de mest inngripende tiltakene reelt sett er nødvendige for å bremse eller holde nede utbruddet. Individuelle tiltak rundt de smittede og deres nærkontakter, generell hygiene og prinsipper om å holde avstand og målrette tiltak for å skjerme risikogrupperne kan samlet ha god effekt. Dette kan vurderes ved en gradvis justering av de mer inngripende tiltakene, samtidig som man med gode overvåkings- og smittesporingssystemer følger situasjonen og tilpasser tiltakene ved behov, i tråd med de to siste alternativene ECDC foreslår.

Personer og grupper som har et særlig behov for tilbud og tjenester fra samfunnet vil ha det samme behovet under et utbrudd. Tilbud bør videreføres eller styrkes for å sikre tilgjengelighet av grunnleggende behov som mat, bolig, nødvendige medisiner og helse- og omsorgstjenester. Slike tilbud kan være avgjørende for å gjennomføre smittereduserende tiltak.

Det bør utarbeides alternative kommunikasjonsstrategier for å nå frem med budskap om smittereduserende tiltak, symptomer på covid-19 og råd om når og hvordan sårbare personer skal kontakte helsevesenet ved behov for hjelp. Alternative strategier kan innbefatte oppsøkende kontakt, informasjonsmaterieell på enkelt språk og med illustrasjoner. I tillegg kan informasjon formidles i egnede kanaler, for eksempel via institusjoner, brukerorganisasjoner, frivillige grupper og tros- og livssynssamfunn.

Personer som støtter og arbeider med sårbare grupper bør få nødvendig opplæring i bruk av egnet smittevernustyr. For enkelte særlig sårbare grupper (hjemløse, rusavhengige,

⁴² <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic>

sexarbeidere) bør det etableres oppsøkende helsetjenester for å fremme smitte-reducerende tiltak og tilrettelegge for covid-19 testing ved mistanke om sykdom.

9.5 Anbefaling

Epidemien kan påvirkes av smitteverntiltak. Epidemien har foreløpig gitt lav sykdomsbyrde i Norge, men tiltaksbyrden er betydelig. Strategien med tilhørende mål og tiltak må også de neste månedene justeres etter hvert som situasjonen, kunnskapen og risiko-vurderingen endres.

Vi anbefaler nå for de nærmeste ukene:

1. Overvåkingen av og forskningen om epidemien og dens sykdomsbyrde må forsterkes slik at man får en god situasjonsforståelse, herunder flere detaljer om hvor og hvordan smittespredningen skjer i Norge, og gode prognoser som grunnlag for valg av strategi og tiltak.
2. Risikogruppene må defineres tydeligere basert på europeiske data.
3. Helsetjenesten må fortsette å bygge kapasitet og planlegge for betydelig økt belastning. Samhandlingen mellom sykehus og kommuner og kommunenes samarbeid med statlige myndigheter må bedres. Helsetjenesten må ikke redusere sin ordinære aktivitet før det er absolutt nødvendig. Alle må sikres den behandling de trenger, uansett om de har covid-19 eller annen sykdom.
4. Norsk helsetjeneste og norske forskningsmiljøer bør initiere og delta i evaluering og forskning om virusets smittsomhet og smitemåter og om effekter av behandling og smitteverntiltak, herunder negative ringvirkninger for folkehelsen og samfunnet.
5. Selv om det fortsatt er usikkert hvor godt hvert enkelt av de kontaktreduserende tiltakene virker, bør man tidlig vurdere å avslutte tiltak med antatt liten eller usikker smitteverneffekt og stor tiltaksbyrde. Stengingen av barnehager, skoler og virksomheter med én-til-én-kontakt bør justeres og delvis eller helt forsøkes avsluttet samtidig som smittevernet ivaretas og overvåking av sykdom forsterkes. Store arrangementer og andre større samlinger av folk der folk står tett, bør fortsatt ikke forekomme, da dette er vist å kunne føre til utstrakt smittespredning dersom det allerede er smitte i befolkningen.
6. Tiltak for testing og isolering av smittede og oppsporing og oppfølging av deres nærkontakter må styrkes med tanke på at disse kan kompensere for kontakt-reducerende tiltak som tas bort. Testkapasiteten må økes slik at flere personer med relevante symptomer kan testes. Dette vil også gi bedre kunnskap om epidemiens utvikling i befolkningen og dens fordeling i landet og i grupper av befolkningen. Alternativer til isolering i hjemmet bør etableres for dem som trenger det.
7. Samarbeidet med nordiske land og EU-land om overvåking, situasjonsforståelse, kunnskapsproduksjon, risikovurdering og strategivalg bør opprettholdes.
8. Responsen mot epidemien må være dynamisk og om nødvendig geografisk variert med mål om å ha et sett av tiltak som holder epidemien innenfor helsetjenestens kapasitetsgrense, men uten noen nullvisjon for smittespredningen.

9. Risikokommunikasjonen om denne epidemien må styrkes, og befolkningen må forberedes på at epidemien vil komme, og mange vil da bli syke og noen alvorlig syke.
10. Personer i gruppene med høyest risiko for alvorlig sykdom må i større grad få målrettede budskap og beskyttes mot smitte, om nødvendig med støtte fra frivillige organisasjoner og kommunene. Fullstendig isolasjon for denne gruppen anbefales ikke.
11. Det bør etableres et nasjonalt program for koordinert datainnsamling og datatilgang, forskningsbasert produksjon av kunnskap, systematisk utprøving av tiltak og endringer i tiltak, og vurdering av kunnskapsgrunnlaget for valgene av strategi og tiltak i det videre forløpet av epidemien, herunder vurdering av både sykdomsbyrde og tiltaksbyrde.



Norwegian Institute of Public Health

note

COVID-19-EPIDEMIC :

Situational awareness and forecasting

NIPH modelling team 05.04.2020

Situational awareness and forecasting

NIPH COVID-19 modelling team

5 April 2020

What this report contains:

This report presents results based on a mathematical model describing the geographical spread of COVID-19 in Norway. The model consists of three layers:

- Population structure in each kommune
- Mobility data for inter-kommune movements (Telenor mobile phone data)
- Infection transmission model

The model produces estimates of the current epidemiological situation at the kommune, fylke and national levels, and a forecast of the situation for the next three weeks.

How we calibrate the model:

The model is fitted to Norwegian COVID-19 hospitalization prevalence data since March 10 until April 5. We seed new infections into the model using imported COVID-19 cases in Norway from February 26 until March 18.

How you should interpret the results:

The model is stochastic (random). To predict the probability of various outcomes, we run the model many times. We present the results in terms of mean values, 95% confidence intervals, median and interquartile ranges. We underline that the confidence bands presented might be broader: First, there are uncertainties related to the natural history of SARS-CoV-2, including the importance of asymptomatic and presymptomatic infection. Second, there are uncertainties related to the timing of hospitalization relative to symptom onset, the severity of the COVID-19 infections by age, and the duration of hospitalization and ICU. These uncertainties are not fully explored in the present results. We will update the model parameters in accordance with new evidence and local data as they becomes available and results can change also significantly.

The mobility data is updated until April 1. It accounts for the changes in the movement patterns between municipalities that have occurred since March 12.

In the forecasting, we use the reproduction numbers that fit the hospitalization data best. The basic reproductive number, R_0 , is used until March 15. A new effective reproductive number, R_{eff} , acts from March 16 until today, and in the future when we predict. R_0 is calibrated to hospitalization data (number of occupied beds) until March 20; R_{eff} from March 21 until April 5. We weight the last days (from March 28) more than the first days. We use a distribution of all reproduction numbers to guarantee appropriate uncertainty of their estimates. However, uncertainties related to the model parameters, as well as the transient period around March 12 implies that reported effective reproductive values should be interpreted with caution.

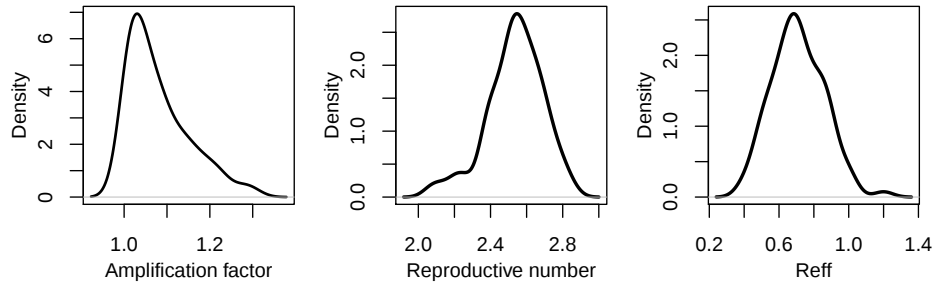
1 Estimated Reproductive Numbers

Calibration of our model with hospitalisation data leads to the following estimates:

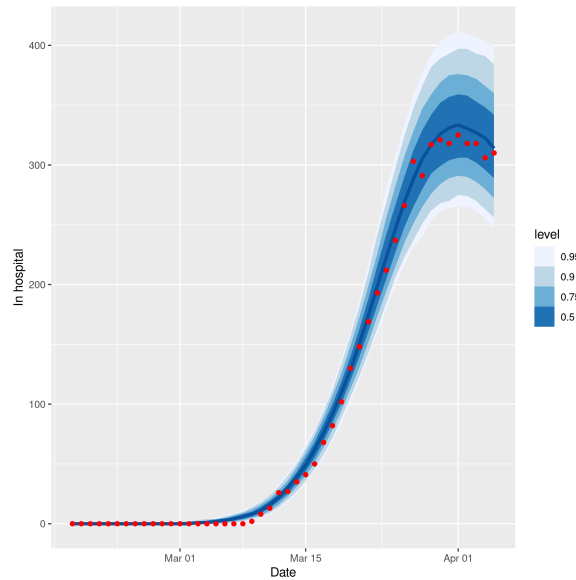
Table 1: Calibration results

Parameter	Mean	Median	Confidence interval (95 %)
Amplification factor	1.08	1.06	(1-1.25)
R_0	2.54	2.54	(2.16-2.8)
R_{eff}	0.71	0.70	(0.45-1)

Estimated densities of these three parameters are plotted below:



Our model estimates the number of hospitalised Covid-19 patients, plotted below with blue median and interquartile bands, which are compared with the actual hospitalisation data, in red. The uncertainty captures the uncertainty in the calibrated parameters in addition to the stochastic elements of our model.



True total number of hospitalisations (red) and predicted values (blue)

2 Estimated cumulative number of infected individuals

Table 2: Estimated cumulative number of infections, 2020-04-05

Region	Total	Symptomatic	No. confirmed	Fraction reported	Min. fraction
Norway	14146 (11345; 17441)	8708 (7045; 10618)	5640	40%	32%
Agder	870 (509; 1382)	536 (314; 852)	230	26%	17%
Innlandet	683 (344; 1224)	416 (207; 732)	362	53%	30%
Møre og Romsdal	259 (116; 463)	162 (74; 289)	115	44%	25%
Nordland	183 (45; 383)	113 (28; 236)	75	41%	20%
Oslo	2752 (2082; 3632)	1698 (1295; 2233)	1582	57%	44%
Rogaland	1940 (1313; 2645)	1192 (804; 1622)	372	19%	14%
Troms og Finnmark	353 (103; 844)	216 (65; 505)	181	51%	21%
Trøndelag	603 (306; 1000)	372 (191; 608)	369	61%	37%
Vestfold og Telemark	1003 (546; 1720)	613 (342; 1038)	220	22%	13%
Vestland	1470 (892; 2225)	902 (554; 1357)	556	38%	25%
Viken	4030 (2962; 5184)	2489 (1861; 3194)	1576	39%	30%

Fraction reported=Number confirmed/number predicted; Minimal fraction reported=number confirmed/upper CI

3 Predicted incidence of infected individuals, next three weeks

Predicted incidence (asymptomatic and symptomatic) for Norway per day, with confidence intervals.

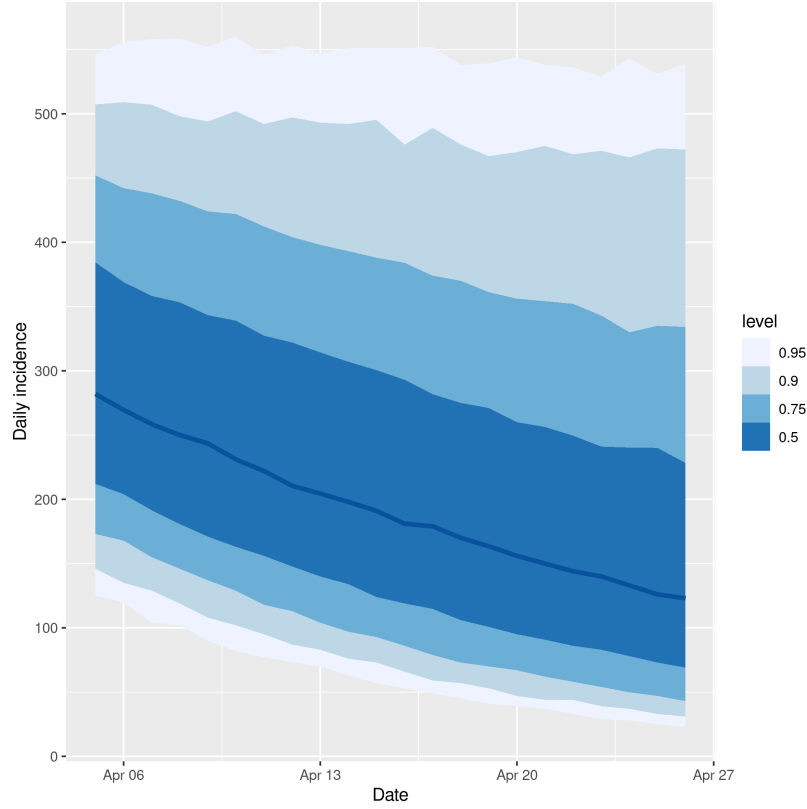


Table 3: Predicted incidence per day.

Region	1 week prediction (12 April)	2 weeks prediction (19 April)	3 weeks prediction (26 April)
Norway	247 (72-553)	204 (41-539)	175 (23-539)
Agder	15 (2-43)	13 (1-39)	11 (0-41)
Innlandet	14 (2-37)	11 (1-35)	10 (0-35)
Møre og Romsdal	5 (0-17)	4 (0-16)	4 (0-16)
Nordland	3 (0-13)	3 (0-13)	3 (0-12)
Oslo	46 (12-111)	38 (6-106)	32 (3-105)
Rogaland	33 (7-78)	27 (4-78)	23 (2-73)
Troms og Finnmark	6 (0-19)	5 (0-19)	4 (0-18)
Trøndelag	11 (1-32)	9 (0-31)	8 (0-30)
Vestfold og Telemark	18 (3-47)	15 (1-44)	13 (0-45)
Vestland	26 (5-66)	21 (3-62)	18 (1-60)
Viken	70 (19-163)	58 (10-155)	50 (6-156)

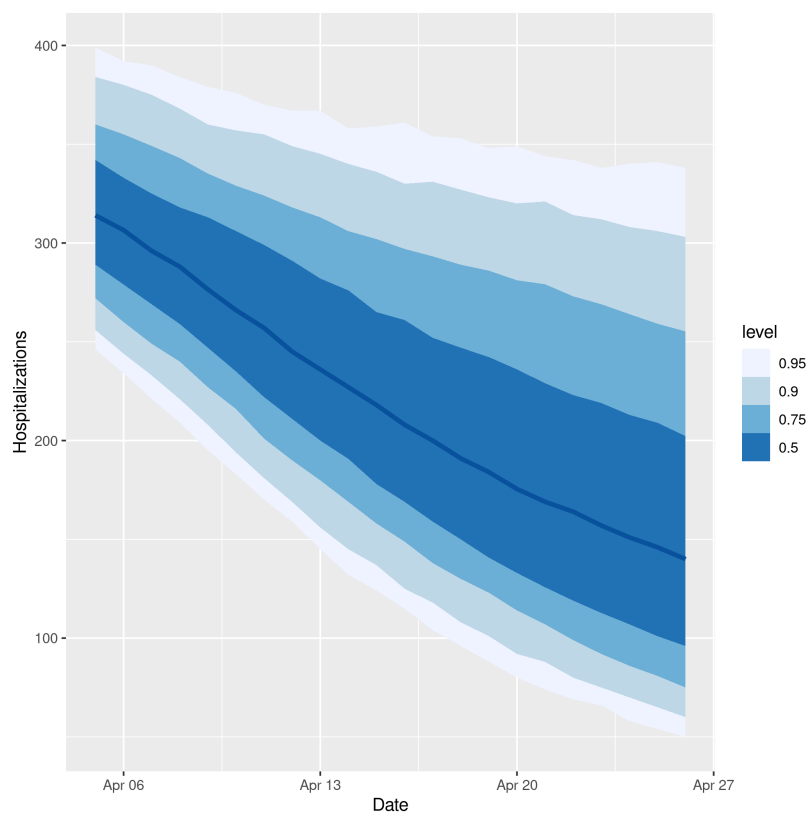
4 Predicted hospitalisation, next three weeks, including ICU

Table 4: Number of hospitalisation beds occupied by Covid-19 patients.

Region	1 week prediction (12 April)	2 weeks prediction (19 April)	3 weeks prediction (26 April)
Norge	252 (150-374)	197 (84-353)	158 (47-344)
Agder	16 (3-34)	12 (1-30)	10 (0-27)
Innlandet	16 (4-35)	13 (1-31)	10 (0-31)
Møre og Romsdal	5 (0-15)	4 (0-13)	3 (0-12)
Nordland	4 (0-12)	3 (0-11)	2 (0-10)
Oslo	42 (19-74)	32 (10-66)	26 (5-63)
Rogaland	32 (12-57)	25 (6-52)	20 (3-49)
Troms og Finnmark	6 (0-19)	5 (0-15)	4 (0-13)
Trøndelag	11 (1-26)	8 (0-22)	7 (0-22)
Vestfold og Telemark	21 (6-44)	16 (3-38)	13 (1-35)
Vestland	26 (9-52)	21 (4-46)	17 (3-44)
Viken	74 (38-122)	58 (21-112)	47 (11-109)

Yesterday's real value for Norway: 310

Predicted daily number of COVID-19 patients in hospital in Norway (95% confidence intervals and interquartile range), next three weeks, including patients in ICUs.



Similar table and figure for each fylke available on request.

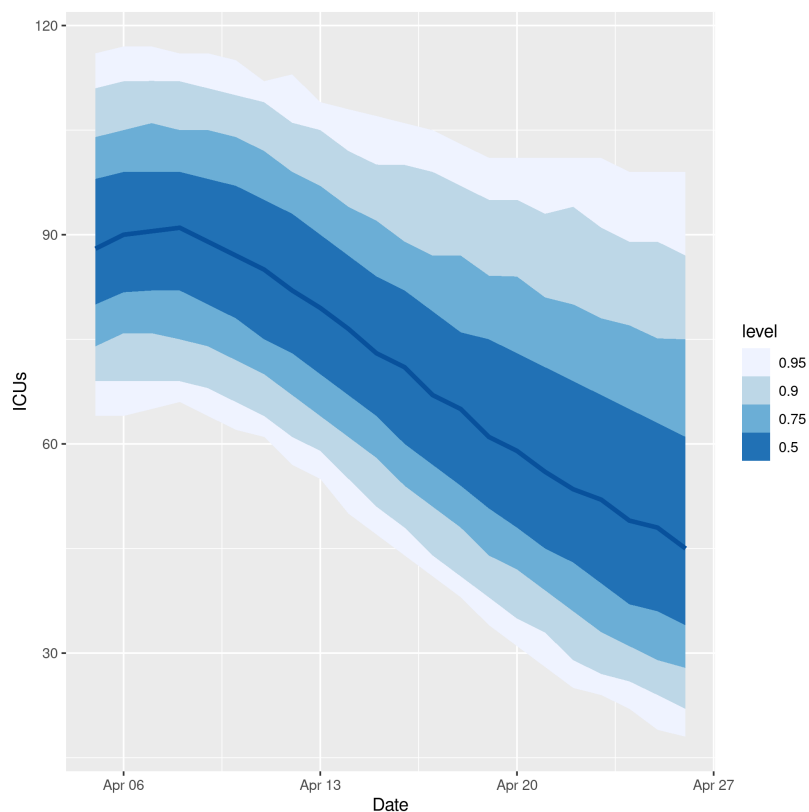
5 Predictive intensive care beds: next three weeks

Table 5: Number of ICU beds occupied by Covid-19 patients.

Region	1 week prediction (12 April)	2 weeks prediction (19 April)	3 weeks prediction (26 April)
Norge	83 (57-113)	64 (34-101)	49 (18-99)
Agder	5 (1-12)	4 (0-9)	3 (0-8)
Innlandet	5 (1-12)	4 (0-10)	3 (0-10)
Møre og Romsdal	2 (0-6)	1 (0-4)	1 (0-4)
Nordland	1 (0-5)	1 (0-4)	1 (0-4)
Oslo	13 (6-22)	10 (3-19)	8 (2-18)
Rogaland	10 (4-18)	8 (2-16)	6 (1-14)
Troms og Finnmark	2 (0-6)	2 (0-5)	1 (0-4)
Trøndelag	4 (0-9)	3 (0-7)	2 (0-7)
Vestfold og Telemark	7 (2-15)	6 (1-13)	4 (0-11)
Vestland	9 (3-17)	7 (1-14)	5 (1-14)
Viken	25 (14-37)	19 (8-33)	15 (4-31)

Yesterday's real value for Norway: 89

Predicted daily number of COVID-19 patients in ICU in Norway (95% confidence intervals and interquartile range), next three weeks.



Similar table and figure for each fylke available on request.

6 Predicted prevalence of infectious individuals, next three weeks:

Predicted daily prevalence of asymptomatic, presymptomatic and symptomatic individuals, aggregated, whole Norway, (95% confidence interval).

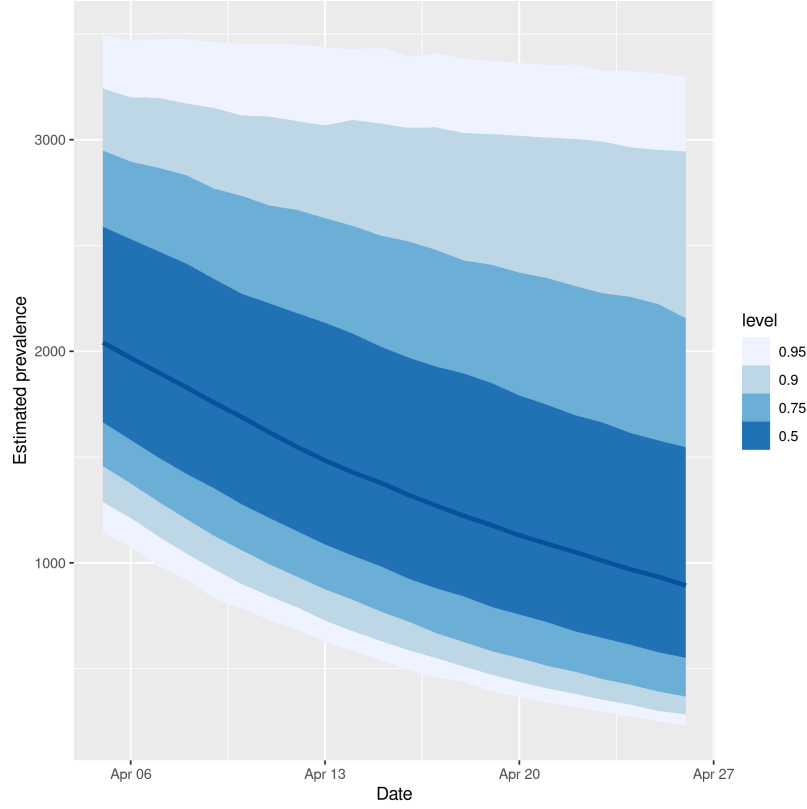
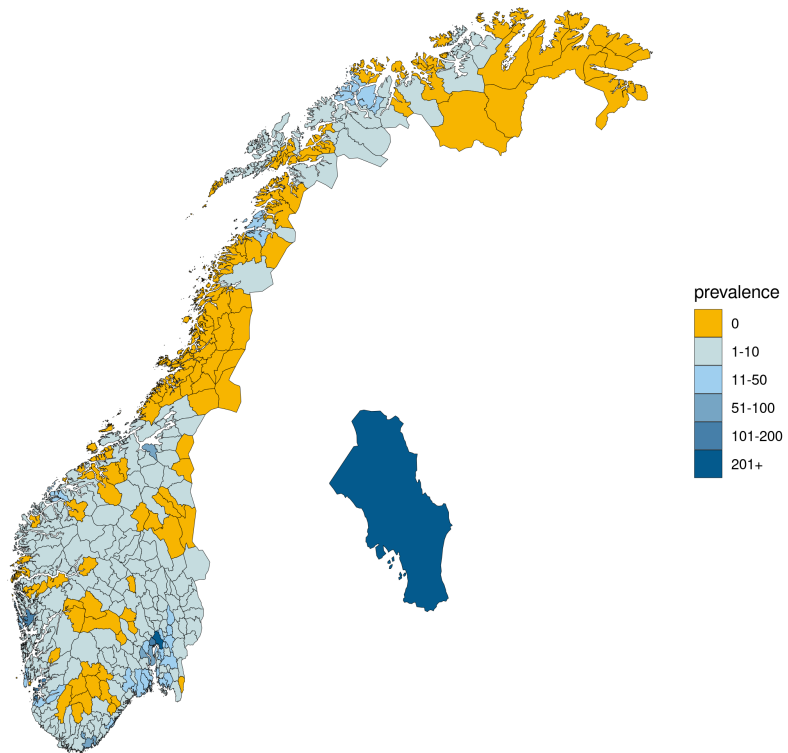


Table 6: Predicted prevalence. Number of infectious individuals (asymptomatic plus pre-symptomatic plus symptomatic) per day. Means and 95 perc. CI for three weeks prediction.

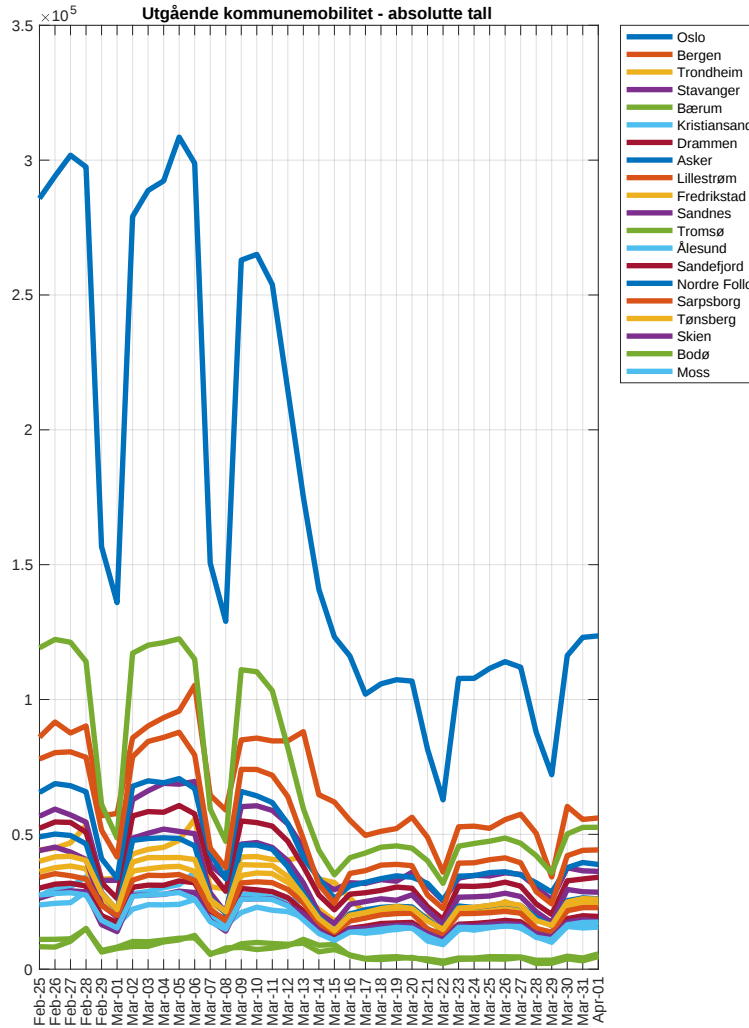
Region	Mean, 12 April	Mean, 19 April	Mean, 26 April	low CI, 26 April	high CI, 26 April
Norway	1730	1414	1183	226	3295
Agder	107	88	73	9	239
Innlandet	93	77	65	8	199
Møre og Romsdal	34	28	24	1	91
Nordland	24	19	16	0	69
Oslo	324	264	220	40	641
Rogaland	232	189	157	27	450
Troms og Finnmark	41	34	28	1	101
Trøndelag	75	61	51	5	179
Vestfold og Telemark	127	104	88	12	265
Vestland	181	147	124	19	379
Viken	493	404	338	59	974

Map of predicted prevalence. Number of infectious individuals (asymptomatic plus presymptomatic plus symptomatic) today in each kommune.



7 Mobility between kommuner

Number of trips out from each kommune during each day, based on Telenor mobility data. We have observed a large reduction in inter-kommune mobility in week 11 (around March 11), with a minimum reached on Tuesday 17 March. The reduction with respect to the weeks before (for example week 10) is on average 50%. Thereafter, we observe a slight increasing trend: in Oslo, for example, out-mobility has increased of roughly 2% per day in the last two weeks. Weekends still have a lower mobility, indicating that there is still some commuting-to-job during weekdays.

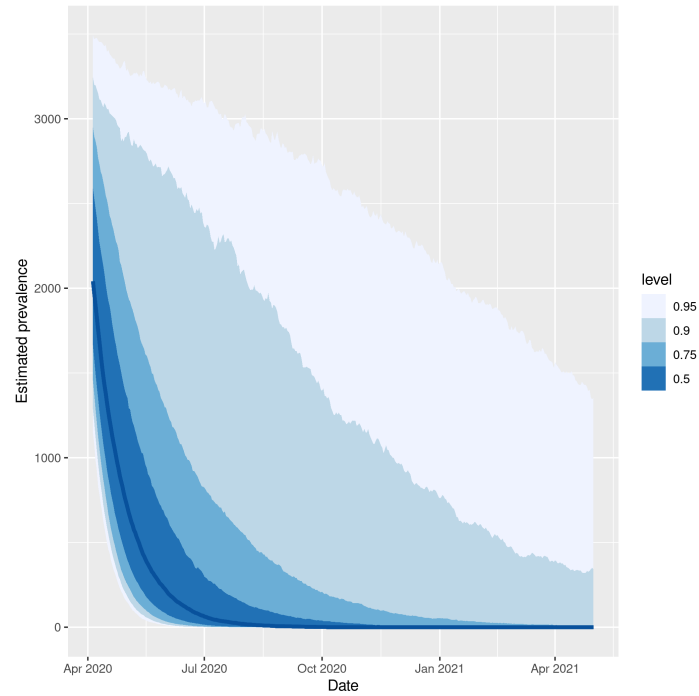


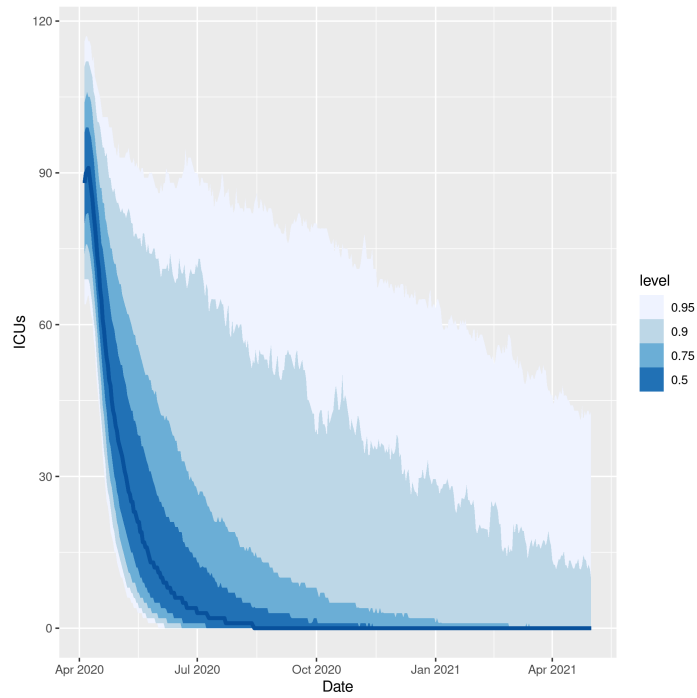
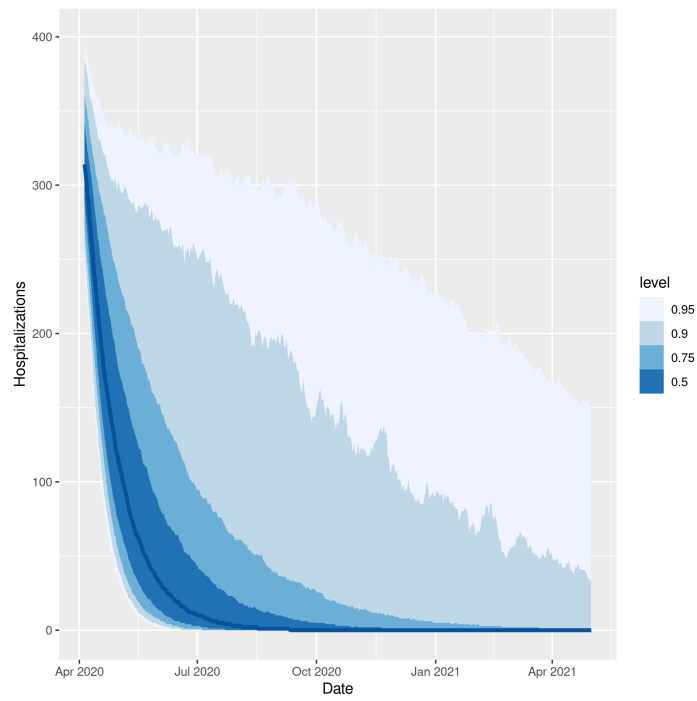
Percentage reduction in total mobility out from each kommune: Monday March 30th is compared to Monday March 2, which is the last Monday before interventions (March 12), etc.

Kommune	Man_30	Tirs_31	Ons_01
Oslo	58%	58%	58%
Bergen	33%	39%	40%
Trondheim	46%	49%	47%
Stavanger	41%	45%	47%
Bærum	57%	56%	56%
Kristiansand	42%	41%	42%
Drammen	42%	43%	41%
Asker	44%	43%	44%
Lillestrøm	47%	48%	48%
Fredrikstad	34%	33%	34%
Sandnes	40%	42%	45%
Tromsø	52%	62%	51%
Ålesund	29%	36%	34%
Sandefjord	38%	37%	37%
Nordre Follo	47%	45%	46%
Sarpsborg	35%	34%	34%
Tønsberg	38%	36%	36%
Skien	34%	32%	35%
Bodø	52%	61%	49%
Moss	39%	36%	36%

8 Long-term simulation results

Predicted daily number of COVID-19 patients in hospital and ICU in Norway until the end April, 2021, in addition to prevalence. The figures are made using 10 runs of each of the 100 candidate models, where the R_{eff} , from the March 16 and onward ranges between 0.45 and 1, with interquartile range 0.60-0.80 and median 0.70.





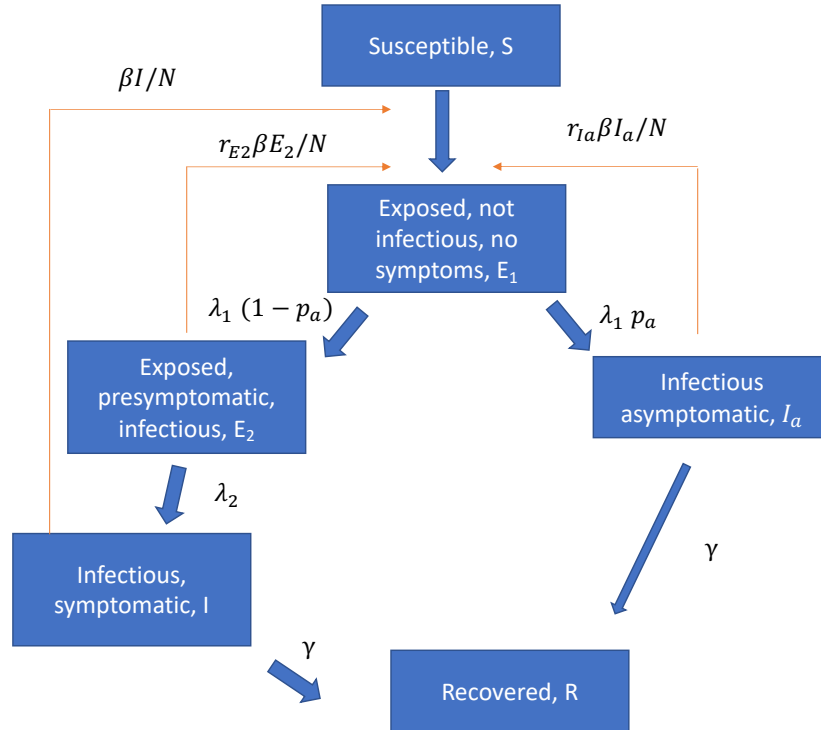
We estimate the probability of requiring more than **1000 ICU** beds at the peak time point to be equal to **1 %**. The probability of requiring more than **500 ICU** beds at the peak time point is **1 %**.

Model

We use a metapopulation model to simulate the spread of COVID-19 in Norway in space and time. The model consists of three layers: the population structure in each municipality, information about how people move between different kommuner, and local transmission within each kommune. In this way, the model can simulate the spread of COVID-19 within each kommune, and how the virus is transported around in Norway.

Transmission model

We use an SEIR (Susceptible-Exposed-Infected-Recovered) model without age structure to simulate the local transmission within each area. Mixing between individuals is assumed random. Demographic changes due to births, immigration, emigration and deaths are not considered. The model distinguishes between asymptomatic and symptomatic infection, and we consider presymptomatic infectiousness among those who develop symptomatic infection. In total, the model consists of 6 disease states: Susceptibles (S), Exposed, infected, but not infectious (E), Presymptomatic infected (E2), Symptomatic infected (I), Asymptomatic infected (Ia), and Recovered, either immune or dead (R). A schematic overview of the model is shown below:



Movements between municipalities:

We use 6-hourly mobility matrices from Telenor to capture the movements between municipalities. The matrices are scaled according to the overall Telenor market share in Norway, estimated at 48%. Since week 8, we use the actual daily mobility matrices to simulate the past. In this way, alterations in the mobility pattern will be incorporated in our model predictions. To predict future movements, we use the latest weekday measured by Telenor. We follow closely the development in the mobility matrices, and weekend patterns will be introduced if needed.

Healthcare utilization

Based on the daily incidence data from the model and the population age structure in each municipality, we calculated the hospitalization using a weighted average. The hospitalization is assumed delayed relative to symptom onset. We calculate the number of patients admitted to ICU from the patients in hospital using age adjusted probabilities and an assumed delay.

Seeding

At the start of each simulation, we locate 5.367.580 people in the municipalities of Norway according to data from SSB per January 1. 2020. All confirmed Norwegian imported cases with information about residence municipality and test dates are used to seed the model, until 18th March. For each case, we add an additional random number of infectious individuals, in the same area and on the same day, to account for asymptomatic imported cases who were not tested or others missed.

Reproduction number and calibration

We estimate the reproduction number R_0 so that the predicted mean number of hospitalized individuals is closest to the true number of hospitalized individuals, from March 10 until March 20. Restrictions introduced on March 12 require a change in the effective reproduction number. The effective reproductive number R_{eff} is active from March 16 until today, and in the future when we predict. R_0 is calibrated to hospitalisation data (number of occupied beds) until March 20; R_{eff} from March 21 until April 5. We weight the last days (from March 28) more than the first days. We estimate R_0 by selecting the 100 best R_0 s out of 10000 random candidates (each simulated 10 times). For these 100 best, we find by grid search the R_{eff} that fit best the hospitalisation data. Then we run 10 simulations of the future for each of these 100 best (R_0, R_{eff}) .

NB! We have chosen Monday March 16 as the changepoint for the reproductive number R_{eff} because it gave the best fit to the hospitalisation data. If we move the changepoint of R_{eff} to March 14, the estimated reproductive number is approximately one, but the fit to the hospitalisation data is worse.

References

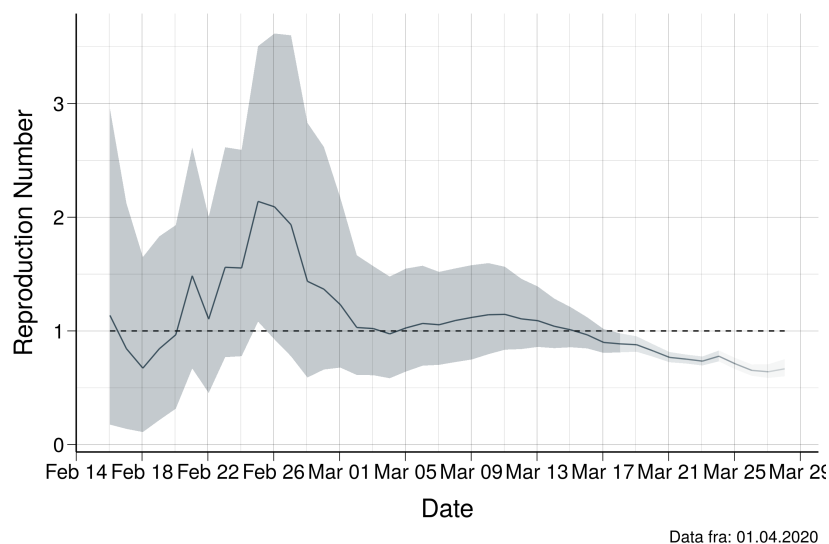
Assumptions	mean	distribution	Reference
Seeding			
Scaling factor on imported cases	Min. 1 1st Qu. 1.02 Median 1.06 Mean 1.08 3rd Qu. 1.12 Max. 1.30	random	Calibrated to hospitalizations together with R_0 .
Telenor coverage	48%		Kenth Engø-Monsen
Model parameters			
Exposed period ($1/\lambda_1$)	3 days	Exponential	Fraser et al. Not published
Pre-symptomatic period ($1/\lambda_2$)	2 days	Exponential	Fraser et al. Not published
Symptomatic infectious period ($1/\mu$)	5 days	Exponential	Fraser et al. Not published
Asymptomatic, infectious period ($1/\mu$)	5 days	Exponential	Fraser et al. Not published
Infectiousness asympt. (r_{1a})	0.1	Fixed	Fraser et al. Not published
Infectiousness presymp (r_{E2})	1.25	Fixed	Fraser et al. Not published
Prob. asymptomatic infection (p_a)	0.4		Fraser et al. Not published
R_0 (until March 15)	Min. 2.07 1st Qu. 2.46 Median 2.54 Mean 2.54 3rd Qu. 2.64 Max. 2.85	random	Calibrated on hospitalisations
R_{eff} , from 16 March until today	Min. 0.40 1st Qu. 0.60 Median 0.70 Mean 0.71 3rd Qu. 0.80 Max. 1.20	random	Calibrated on hospitalisations

Assumptions	mean	distribution	Reference
Healthcare			
Time sympt. onset to hospitalisation	8 days	Poisson	
Fraction asymptomatic infections	40%	Fixed	Mizumoto et al 2020 20% for the old population, Diamond Princess
% symptomatic infections requiring hospitalization: 0-9 years 0.0% 10-19 years 0.04 % 20-29 years 1.10 % 30-39 years 3.4 % 40-49 years 4.3 % 50-59 years 8.2 % 60-69 years 11.8 % 70-79 years 16.6 % 80+ years 16.0 %		Fixed	Verity et al 2020 corrected for % of elderly living in elderly homes in Norway (last two age groups)
% hospitalized patients requiring ICU: 0-9 years 5% 10-19 years 5 % 20-29 years 5 % 30-39 years 5 % 40-49 years 6.3 % 50-59 years 12.2 % 60-69 years 27.4 % 70-79 years 43.2 % 80+ years 70.9 %		Fixed	Verity et al 2020
Overall hospitalisation risk	5.6%	Fixed	Verity et al 2020 (adapted to Norwegian population)
Normal hospitalization length	8 days	Poisson	Ferguson et al 2020
Time in hospital before ICU	6 days	Poisson	Ferguson et al 2020
Time in ICU	10 days	Poisson	Ferguson et al 2020
Mobile phone mobility			
Until April 1	Measured Telenor mobility		
Data used in three prediction weeks	April 1	fixed	
Data used in the long term predictions	March 25	fixed	Corrected to preserve population

Supplementary analysis: Instantaneous Reproduction Number based on lab-confirmed cases only, EpiEstim

These following results are based on confirmed cases and should be interpreted very carefully due to the multiple changes in testing criteria during this period. During the early part of the period, testing was mainly based on travel to areas with an ongoing outbreak, while the last two weeks have changed to testing people with an acute respiratory infection. The fact that the reproduction number is close to or below one corresponds to the break in the exponential growth in confirmed cases. The last two weeks have seen a fairly constant rate of new confirmed cases.

Using the date of onset of the confirmed cases from the outbreak registry we estimate the instantaneous reproduction number using the procedure outlined in Thompson et Al (2019). This method, implemented in the EpiEstim R-package uses a Bayesian method to estimate the instantaneous reproduction number smoothed over a sliding window of 7 days. For data without onset date, we estimate an onset date by subtracting 7 days, which is the mean delay between the date of onset and reporting date in the data, from the reporting date. The serial interval was assumed at 5 days with uncertainty; the serial interval refers to the time between symptom onset between successive cases in a chain of transmission (see <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.20019497v2>). To account for censoring of observations with onset dates in the last few days we correct the observed data by the mean of a negative binomial distribution with observation probability given by the empirical cumulative distribution of the onset to reporting date distributions. Due to this correction, the results from the last few days should be interpreted with caution. These dates are indicated by the weaker colours.



FHI COVID-19 modelling team:

- **Birgitte Freiesleben De Blasio** - Department of Infectious Disease Epidemiology and Modelling. Folkehelseinstituttet.
- **Francesco Di Ruscio** - Department of Infectious Disease Epidemiology and Modelling. Folkehelseinstituttet.
- **Gunnar Øyvind Isaksson Rø** - Department of Infectious Disease Epidemiology and Modelling. Folkehelseinstituttet.
- **Solveig Engebretsen** - Norsk Regnesentral.
- **Arnoldo Frigessi** - Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology, University of Oslo and Oslo University Hospital
- **Alfonso Diz-Lois Palomares** - Department of Infectious Disease Epidemiology and Modelling. Folkehelseinstituttet.
- **Kenth Engø-Monsen** - Telenor Research.
- **Richard White** - Department of Infectious Disease Epidemiology and Modelling. Folkehelseinstituttet.
- **Gry Marysol Grøneng** - Department of Infectious Disease Epidemiology and Modelling. Folkehelseinstituttet.

Vedlegg B. Overvåking av covid-19-epidemien

Etablerte systemer

Tabellen viser de systemer som benyttes for å overvåke covid-19-epidemien. Under tabellen nevnes systemer som er under oppbygging.

System	Beskrivelse	Kommentar
Bekreftet covid-19		
Varsling etter IHR-forskriften	Leger varsler per telefon til FHI	Avvikles etter hvert som MSIS mottar raskere meldinger
MSIS	Laboratorier melder elektronisk til FHI. Leger melder per post til FHI.	Elektronisk innmelding fra legene er under etablering og klar i løpet av april.
Laboratoriedatabasen	Alle resultater fra alle laboratorier samles i en database	
Fyrtårnsystemet	Et utvalg leger sender prøver fra alle pasienter med luftveisinfeksjon til referanselaboratoriet, som tester for influensa og covid-19	Kan bidra til å måle mørketallet, men forutsetter fortsatt legesøkning ved luftveissymptomer
Referanselaboratoriet	Virus samles inn for genomsekvensering og fylogenetisk analyse	
Testing		
Referanselaboratoriet	Daglig rapport til FHI fra landets laboratorier om antall gjennomførte og positive tester.	
Laboratoriedatabasen	Alle resultater fra alle laboratorier	Under etablering. Planlegges lagt inn i den nye beredskapsdatabasen for kontinuerlig oversikt over hvem i befolkningen som testes, testresultat og tid fra test til behov for helsetjenester/innleggelse
Sykehusinnleggelser og intensivinnleggelser		
Helsedirektoratets innsamling*	Antallet innlagte med covid-19 i landets sykehus klokka 8 hver dag	Vi trenger straks antall nye innleggelser hver dag, se NPR
Norsk intensivregister*	Antall innlagte med covid-19 i intensivavdelinger hver dag	Vi trenger straks antall nye innleggelser hver dag, se NPR
Norsk pasientregister*	Rapport om alle pasienter som innlegges med detaljer	Jobbes under høytrykk nå! Kommer på plass om få dager.
Dødsfall		
Varsling	Leger varsler dødsfall av covid-19 per telefon	Sårbart for legenes hukommelse og medvirkning. Litt uklart hva som er et covid-19-dødsfall.
NorMOMO	Totaltallet på dødsfall – uansett årsak - måles fra uke til uke	
Dødsårsaksregisteret	Leger sender døds melding med dødsårsak	Data kommer forsinket. Forsert utrulling av elektronisk innmelding nå.
Covid-19-liknende sykdom		

System	Beskrivelse	Kommentar
Selvrapporterings-løsningen på Helsenorge.no	Publikums innmelding av symptomer på nettsiden til helsenorge.no	Utfordrende å tolke resultatene så langt, men kan trolig gi mer informasjon etter hvert og i sammenheng med andre systemer.
Sykdomspulsen	Antall konsultasjoner med covid-19-liknende hos leger og legevakter. Fra KUHR-databasen.	Er per i dag uspesifikk og det er uklart hvordan diagnosekoden brukes ute
Kommunalt pasientregister/KUHR*	«Sanntidsdata fra KUHR» på individnivå	Planlegges lagt inn i det nye beredskapsregisteret for å gi kobling til MSIS m.v. for bedre forståelse av forløp fra første kontakt med allmennlege, diagnosesetting og tid til behov for sykehustjenester
Spørreskjema i eksisterende kohorter	MoBa og Norflu (totalt ca 270 000 personer i aldersgrupper 9- 80) svarer hver 14. dag om symptomer, testing mv.	Gir et bilde av symptomer i generell befolkning. Utvalget av de som svarer kan vektes/sjekkes ved hjelp av tilgjengelig bakgrunnsinformasjon.
Overvåking av internasjonal situasjon		
ECDC*	Vi varsler til EWRS og melder til TESSy og får rapporter tilbake	
WHO*	Vi varsler gjennom IHR-systemet og får rapporter tilbake	

*systemer drevet av andre enn FHI

Tabell 6. Overvåkingssystemer av betydning for covid-19-epidemien

Beredskapsregister

Vi trenger å se data om pasientene i sammenheng. Vi jobber derfor med å opprette et Beredskapsregister der vi kobler data fra MSIS/MSIS-Labdatabasen, NPR, KUHR/KPR, NIR og Dødsårsaksregisteret (DÅR). En slik kobling vil gi mer informasjon enn bare covid-19-diagnosen, for eksempel om underliggende sykdom hos pasientene.

Prevalensundersøkelser

Vi trenger å måle prevalensen (øyeblikksbilde) av covid-19-utbredelsen og senere av covid-19-immunitet i befolkningen. Vi planlegger derfor for testing av representative utvalg av befolkningen, både i etablerte kohorter (f.eks. MoBa og NorFLu) og utenfor (f.eks. i samarbeid med Universitetet i Tromsø og Universitetet i Oslo). Dette vil først være aktuelt for virustester (PCR) for å kartlegge faktisk smitte i befolkningen, og senere også tester for antistoff for å kartlegge immunitet. Undersøkelsene vil bli vurdert gjentatt hyppig framover. Hovedutfordringen nå er tilgang på transportmedier og reagenser.

Vi vurderer behov for å måle andelen positive og negative (etter testindikasjon) på noen utvalgte covid-19-teststeder i kommunene for å kunne si noe fortløpende om smittespredningen og andel covid-19 utgjør av luftveisinfeksjonene utenfor sykehus.

Verktøy for kartlegging av smittested

Vi trenger å forstå mer om smittesteder innenlands, herunder om superspredningshendelser. Vi ønsker å vite om smitte skjer i husstanden, på skole, på

arbeidsplassen, i helsetjenesten, på arrangementer eller i andre sammenhenger. Slik detaljert informasjon meldes ikke i MSIS, men i mange tilfeller besitter kommunelegene slik informasjon etter intervjuer med indekspasienter. Vi vil prøve å innarbeide en slik rapportering av aggregert informasjon fra kommunelegene i et digitalt verktøy for smitteoppsporing.



notat

COVID-19-EPIDEMIEN :

**Vaksineutvikling og vaksiners plass
i den pågående COVID-19 epidemien
– en vurdering basert på tilgjengelig informasjon**

Folkehelseinstituttet, 02.04.2020

Vaksineutvikling og vaksiners plass i den pågående COVID-19 epidemien

– en vurdering basert på tilgjengelig
informasjon Folkehelseinstituttet

2. april 2020

Hovedbudskap

Prosesen mot utvikling av SARS-CoV2 vaksine er igangsatt, både fra WHO og fra sentrale vaksineutviklingsorganisasjoner som CEPI, BARDA, en rekke bioteknologiselskaper og globale vaksineprodusenter. Det er i skrivende stund 3 kandidater som har startet fase 1 studier og 51 kandidater som er i pre-klinisk fase og er listet opp i landskapsanalysen til WHO. Det er et bredt spekter av vaksineplattformer under utvikling, noe som er viktig da kandidatene vil ha ulike fordeler og svakheter. Det er viktig at WHO i samarbeid med sentrale internasjonale regulatoriske myndigheter styrer valg, prioritering og utvelgelse av kandidater globalt. WHOs plan er å følge utviklingen av mange vaksiner i startfasen og redusere antallet etter hvert som data blir tilgjengelige. Det er noen viktige utfordringer og begrensninger i den pågående vaksineutviklingen:

- Ved noen infeksjoner (som SARS) kan tilstedeværende antistoffer bidra til å forverre sykdommen dersom en vaksinert blir utsatt for smitte (*antibody enhanced disease*). Det er avgjørende å kunne vise at denne risikoen ikke er til stede ved de vaksinen som velges til full utvikling.
- Vaksineutvikling tar tid. De vaksinene som prioriteres for full utvikling (foreløpig antydes 2-4 kandidater) må gjennom en rekke undersøkelser, inkludert dyreforsøk og kliniske utprøvinger i mennesker. Først må sikkerhet testes hos ganske få mennesker (fase 1), deretter må sikkerhet og effekt testes i gradvis større grupper (fase 2 og 3). Regulatoriske myndigheter må involveres for å vurdere og godkjenne videre utvikling mellom hver fase.
- Noen av vaksinene bruker vaksineplattformer som hittil ikke er benyttet i noen vaksiner til mennesker. Utviklingen kan gå fort i startfasen, men det kan dukke opp nye utfordringer underveis.
- Å bygge tilstrekkelig produksjonskapasitet er krevende og viktig. For vaksiner basert på helt nye plattformer vil dette være ekstra krevende, men selv for vaksiner som bruker kjente prinsipper vil det kreve tid å bygge opp kapasitet til å produsere store mengder vaksiner.

WHO regner foreløpig med at produksjon til utstrakt bruk tidligst kan starte om 12 – 18 måneder. Den første tiden etter dette vil vaksinen måtte prioriteres meget strengt. Prioriterte grupper vil sannsynligvis være helsepersonell og definerte risikogrupper, men det vil også bli lagt vekt på hvilken fase utbruddet er i og hvilke geografiske områder som derfor trenger vaksinen mest på det tidspunkt. Det vil også kunne bli en internasjonal konkurranse. Det kan bli aktuelt å tilby vaksinen før fase 3-utprøving i høy-risikogrupper hvor risiko for alvorlig sykdom vurderes høyere enn risiko ved en ikke ferdig utprøvd vaksine, men sikkerhet og særlig risiko for «*enhanced disease*» må da være avklart. En slik bruk av vaksiner må ha et regulatorisk rammeverk på plass for å godkjenne bruk i en utbruddssituasjon av pandemisk karakter, «*Emergency Use*».

Innhold

Hovedbudskap	2
1 Vurdering av den epidemiologiske situasjonen	4
2 Vaksineutvikling i forbindelse med COVID-19 epidemien	5
3 Generering av viktig kunnskap for COVID-19 vaksineutvikling	6
3.1 Identifiserte kunnskapshull	6
3.2 Immunologi	8
3.3 Nye vaksineplattformer	8
3.4 Status kliniske utprøvinger	9
4 Regulatoriske forhold rundt bruk av vaksiner før sentrale kliniske studier er ferdig.	10
4.1 Link til internasjonale regulatoriske myndigheter	10

1 Vurdering av den epidemiologiske situasjonen

Status på den epidemiologiske situasjonen i Norge gis gjennom ukentlig oppdatert risikovurdering og rapport til norske myndigheter. Risikovurderingen beskriver hvilke smitteverntiltak som benyttes til å bekjempe epidemien. Disse tiltakene kan samlet redusere spredningen av epidemien betydelig dersom de benyttes etter en strategi med klar målsetting. En viktig premiss er at bare høy nok befolkningsimmunitet kan gi en varig beskyttelse mot nye, store utbrudd. Immunitet i befolkningen oppnås gjennom vaksine eller gjennomgått sykdom.

2 Vaksineutvikling i forbindelse med COVID-19 epidemien

WHO startet arbeidet med veikart for forskning og utvikling for det nye koronaviruset allerede i januar 2019. For å koordinere dette arbeidet bruker de sin *R&D Scientific Advisory Group of Experts* (SAGE) og det ble i tillegg avholdt et større møte i Genève 11-12 februar, der de inviterte eksperter fra hele verden for å få innspill til dette arbeidet.

Veikartet viser behov og kunnskapshull som eksisterer for utvikling av vaksiner mot covid-19. Arbeidet baserer seg på et kunnskapsbasert rammeverk for på en transparent måte kunne velge de mest lovende og avanserte vaksinekandidater for videre klinisk evaluering.

Alle aktuelle vaksinekandidatene må først gjennom en preklinisk testfase i dyr der de viser immunogenisitet og effekt, og deretter toksikologiske studier før de kan tas i bruk i fase 1 studier i mennesker.

Som en del av dette arbeidet har WHO raskt publisert en landskapsanalyse av aktuelle vaksinekandidater som kan brukes mot COVID-19. Det er i dag 3 kandidatvaksiner som har startet fase 1 studier, der to av disse er virale vektorvaksiner, og den tredje er en RNA vaksine. Det er 51 kandidater som er i pre-klinisk fase, og her er det et bredt spekter av vaksineplattformer ¹:

- levende, svekkede (attenuerte) bakterier eller virus
- ikke-levende (inaktiverte) bakterier eller virus
- subenheter (protein, toksoid, polysakkarid, polysakkaridkonjugat, DNA, RNA)

DNA, RNA plattformer, inaktiverte virus plattformer, levende attenuerte virus plattformer, virale vektorplattformer, protein/subunit vaksiner synes være mest aktuelle for utvikling av vaksine mot COVID-19.

WHO sin ekspertgruppe for COVID-19 og vaksineprioriteringer anbefalte 30. januar 2020 at gitt dagens kunnskap og vaksineutviklingsstatus, bør vaksinekandidater som er målrettet mot det nye koronaviruset, COVID-19 prioriteres for videreutvikling, fremfor vaksinekandidater/plattformer som er rettet mot andre koronavirus som SARS og MERS, men utvikling av vaksiner for disse andre koronavirus (MERS/SARS) er fortsatt prioritert i et folkehelseperspektiv. Erfaring og kunnskap knyttet til utvikling av vaksinekandidater mot andre koronavirus (MERS/SARS) gir et viktig grunnlag for utvikling av vaksinekandidater mot COVID-19.

Det som vil være viktig er at utvelgelsen av de aktuelle COVID-19 vaksinekandidatene skjer på en transparent måte, og av et uavhengig ekspertpanel, slik at de sannsynlig beste kandidatene går videre til senere klinisk fase studier og utstrakt bruk.

¹ [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Novel Coronavirus Landscape nCoV Mar26.PDF?ua=1](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Novel%20Coronavirus%20Landscape%20nCoV%20Mar26.PDF?ua=1)

3 Generering av viktig kunnskap for COVID-19 vaksineutvikling

Det er mange spørsmål om hvordan vaksineutviklingen mot COVID-19 skal foregå og akselereres. Dette må baseres på tidligere erfaring og kunnskap om vaksineutvikling med andre koronavirus, men også erfaring man har med plattformbasert vaksineutvikling for sykdom X, en ukjent sykdom av pandemisk potensial.

3.1 Identifiserte kunnskapshull

1. Størrelse (effekt) og varighet av immunrespons og betydningen av cellulær immunitet
2. Valg av dyremodeller for å prioritere vaksinekandidater og for å vurdere risiko for forverring av sykdom etter vaksinasjon
3. Mulighet for forverring av sykdom etter vaksinasjon
4. Tester og analyser for å evaluere immunresponsen på vaksiner og standardisering av disse for å sammenligne effekt av ulike vaksinekandidater
5. Studiedesign for kliniske fase 2/fase 3 studier for å vurdere sikkerhet og effekt

WHO er i gang med å etablere ekspertgrupper og arbeidsgrupper for alle disse områdene.

1. Størrelse (effekt) og varigheten av immunrespons og cellulær immunitet

Tilgjengelighet på standardiserte serologiske analyser, serumbanker og seroepidemiologiske studier vil være avgjørende for å kunne gi kunnskapsbasert informasjon på populasjonsnivå om infeksjon og immunitet etter infeksjon. Denne kunnskapen er viktig i forbindelse med beslutningstiltak og vaksinasjonsstrategier.

Dette er også nødvendig for å kunne identifisere positive og negative tilfeller så raskt som mulig, noe som vil lette evalueringen av både eksperimentell behandling, andre smitteverntiltak og vaksinasjon.

2. Valg av dyremodeller for å prioritere vaksinekandidater og for å vurdere risiko for forverring av sykdom etter vaksinasjon

Dyremodeller som er relevante for prioritering av vaksiner og for å evaluere potensialet for forsterket, forverret sykdom grunnet vaksine, er ennå ikke utviklet. Resultat fra dyremodeller forventes å gi viktig informasjon, før oppstart av store effektstudier der forverret sykdom ansees som sannsynlig.

3. Mulighet for forverring av sykdom etter vaksinasjon

En bekymring ved utvikling av COVID-19 vaksiner er en mulig risiko for '*immune enhancement*' – dvs at risikoen for å få alvorlig sykdom er større hos vaksinerte enn hos ikke-vaksinerte hvis man senere skulle bli utsatt for det samme viruset. Dette er kjent fra tidligere med andre virusvaksiner (bla for vaksiner mot dengue feber) og har vært vist i dyreforsøk med vaksinekandidater mot andre koronavirus som SARS og MERS. Det vil derfor være nødvendig å gjøre en grundig uttesting av nye koronavaksiner både i dyreforsøk og kliniske utprøvinger før man gir vaksine mot COVID-19 til større befolkningsgrupper og ikke minst til risikogrupper.

Risiko for forverring av sykdom hos mennesker vil være kritisk å få dokumentert før vaksinekandidater kan utprøves i større/stor-skala kliniske studier. Mer kunnskap er

nødvendig for å avgjøre om risiko for forverret sykdom etter vaksiner foreligger. Dette kan eventuelt begrense valg av vaksintyper/plattformer og dermed øke kompleksiteten på de kliniske studiene.

4. Tester og analyser for å evaluere immunresponsen på vaksiner og standardisering av disse for å sammenligne effekt av ulike vaksinekandidater

Relevante testmetoder og analyser for å evaluere immunrespons på nye vaksiner er ennå ikke ferdig utviklet og standardisert. Dette er svært viktig for å støtte evaluering av immunrespons og for å støtte klinisk kasusdefinisjoner. Basisreagenser bør deles for å akselerere utviklingen av internasjonale standarder og referansepaneler som vil bidra til og støtte vaksineutvikling. Dette gjelder ELISA, pseudovirion nøytralisering og PCR analyser.

Virus og reagenser kartlegges nå globalt for å lette delingen av prøver, genomsekvenser og for å fremskynde utviklingen av internasjonale standarder og referansepaneler som vil bidra til å støtte utviklingen av analyser for vaksineutvikling.

5. Studiedesign for kliniske fase 2/fase 3 studier for å vurdere sikkerhet og effekt

Utviklingen av en (eller flere) multisenter masterprotokoller, der flere land kan delta i fase 2b / fase 3 er igangsatt av WHO. Dette vil være viktig for å evaluere vaksinekandidater som bør prioriteres for store fase 2/3 studier, men også for raskere å kunne dokumentere at kandidatvaksinene er sikre og effektive før utbredt bruk i større populasjoner.

Dette vil være svært viktig i en situasjon der land er i ulik fase av epidemien og har benyttet ulike smittevernstrategier og teststrategier for å bekjempe denne. Det vil være svært ulik andel av befolkningen som har gjennomgått COVID-19 sykdom før oppstart av fase 2/3 studier, og som potensielt har opparbeidet seg beskyttelse. Det vil være behov for å stratifisere kliniske studier basert på dette avhengig av hvilke endepunkter og studie-design som velges i disse studiene.

Dette vil danne grunnlag for et samarbeid og forskningsrammeverk der viktige forsknings-spørsmål vil bli definert og samlet av sentrale interessenter for å lette koordinering og effektivitet i forbindelse med evaluering av vaksinene. Det vil være viktig å ha en felles forståelse for mulighet med å lykkes med en vaksinasjonsstrategi.

Det er en rekke uavklarte spørsmål, slik som behovet for screening av deltakere og inklusjon i studier basert på hvilke endepunkter som velges, organisering av kliniske studier i en populasjon der virustoppen er nådd sammenlignet med en annen populasjon, samt risiko for mutasjon av viruset.

Selv om det er god forståelse av hva som må gjøres i kliniske studier i tidlig klinisk fase, må viktige beslutninger tas om utforming av kliniske studier i senere fase. En slik masterprotokoll bør benytte en metodologisk forsvarlig og etisk akseptabel klinisk studiedesign for vaksineutvikling. Effektstudier bør utføres dersom slike er gjennomførbare.

Andre kunnskapshull

Evaluering og prosessutvikling for individuelle vaksiner, optimalisering av cellekultur, kryssreaktivitet med andre koronavirus, utfordringer rundt vaksiner av gravide og andre risikogrupper.

Utvikling av «potency assays» og prosesser for oppskalering av vaksineproduksjon for å raskt kunne produsere store volumer av vaksiner med høy kvalitet, dvs produkter med høy klinisk kvalitet og som tilfredsstiller internasjonale standarder for legemiddelproduksjon (GMP).

En target produkt profil (TPP) for COVID-19 vaksine (WG on Vaccine Target Product Profile) vil gi retningslinjer til vaksineutviklere og det vil etableres en web-basert plattform for å lette deling av informasjon.

3.2 Immunologi

Genomet til SARS-CoV-2 viruset har så langt vist seg å være relativt stabilt (lav mutasjons-rate) noe som tilsier at det er mulig å fremstille vaksiner som kan gi langvarig beskyttelse.

S (Spike)-proteinet

De fleste COVID-19 vaksiner under utvikling baserer seg på å bruke S (Spike)-proteinet som virkestoff. Dette proteinet finnes på overflaten av alle koronavirus. Antistoffer mot dette proteinet er vist å kunne nøytralisere SARS viruset og virke beskyttende mot SARS (hindrer at viruset kommer inn i celler i kroppen.) S-proteinet hos SARS-CoV-2 og SARS er svært like og det er overveiende sannsynlig at antistoffer mot S-proteinet i SARS-CoV-2 også vil virke beskyttende mot COVID-19. Dette underbygges av *in vitro* studier og forsøk i aper med SARS-CoV-2 viruset som nylig er publisert. S-proteinet i de to virusene er likevel så ulike at en må lage helt nye vaksiner mot COVID-19, men en kan bygge videre på de erfaringer man har med vaksinekandidater mot SARS.

Passiv immunisering

Ved å ta blod fra COVID-19 rekonvalesenter som vil inneholde antistoffer mot viruset, vil plasma fra disse kunne gis til risikogrupper for å hindre infeksjon eller til pasienter for å hindre utvikling til mer alvorlig sykdom. Dette kalles for passiv immunisering og er ikke det samme som vaksinasjon og vil kun gi en kortvarig beskyttelse. Passiv immunisering mot COVID-19 prøves nå ut ved flere sykehus rundt i verden.

3.3 Nye vaksineplattformer

Det er ulike vaksineplattformer blant kandidatene som er under utvikling. De har ulike egenskaper, fordeler og ulemper. Noen av vaksineplattformene kan være enklere og raskere å produsere i stor skala, mens andre plattformer vil kunne fremme raskere og mer robust beskyttelse.

- Virale vektorvaksiner har blitt benyttet i utvikling av vaksiner mot ebola. Disse vaksinene krever ofte mer omfattende testing for å dokumentere sikkerhet. Teknologiske fremskritt rundt oppskalering av produksjon har bidratt til at flere kandidater nå vil være aktuelle for utprøving.
- Proteinvaksiner/subenhetsvaksiner er også kjente vaksineplattformer, men har ofte behov for adjuvans for å oppnå tilstrekkelig effekt/beskyttelse.
- DNA-, RNA-plattformer: Det finnes ikke i dag DNA- og RNA-vaksiner som er godkjent for bruk i mennesker bl.a. fordi det har vært vanskelig å oppnå ønsket effekt. Disse vaksineplattformene har imidlertid et potensiale til å kunne utvikles raskt sammenlignet med andre metoder, men må deretter igjennom samme utprøvningsprosess som andre vaksiner.

- DNA-vaksiner krever ofte også ekstrautstyr (device) i tillegg for at vaksinene skal ha tilstrekkelig effekt noe som vil komplisere utprøving og testing av en vaksine.

Adjuvanter

Det finnes ulike typer adjuvans som tilsettes vaksiner enten for å øke immunresponsen eller modifisere/styre immunresponsen i ønsket retning. Bruk av adjuvans i en vaksine kan også bidra til at mengde antigen eller virkestoff i en vaksinedose kan reduseres. Dette kan være viktig i forbindelse med vaksine mot en pandemi hvor det er behov for et stort antall vaksinedoser.

Vaksinekandidater/plattformer der det allerede foreligger sikkerhetsdata og dokumentert effekt for andre bruksområder, kan gi en raskere utvikling frem til fase I kliniske studier. Det videre utviklingsløpet, slik som vurdering av sikkerhet, effekt, oppskalering av produksjonskapasitet og krav til godkjenning vil være den samme for alle vaksinekandidater.

3.4 Status kliniske utprøvinger

Tre COVID-19 vaksiner som alle er basert på S-proteinet er under utprøving i mennesker:

mRNA-1273 (Lipid nanopartikkel (LNP) – encapsulated mRNA vaksine) (Moderna/NIAID, USA): Vaksinen er basert på mRNA som koder for S-proteinet. Fase 1 studie i mennesker startet 16.3.2020 i USA (Seattle) med inklusjon av 45 voksne, friske personer i alderen 18-55 år som får 2 doser vaksine med 4 ukers mellomrom. mRNA-1273 vaksinen ligner vaksine som er forsøkt utviklet mot Zika virus.

Dubbed Ad5-nCoV (Adenovirus Type 5 Vector) (CanSino Biological/Beijing Institute of Biotechnology, Hong Kong): Vaksine som bruker adenovirus basert vaksineplattform. Vaksineplattformen er brukt for utvikling av vaksine mot Ebola. Fase 1 studie med Dubbed Ad5-nCoV vaksine skal inkludere 108 voksne personer i alderen 18-60 år i Wuhan, Kina.

ChAdOx1 nCoV19 (University of Oxford, UK): Adenovirus plattform hvor S- proteinet fra SARS Cov-2 er satt inn i et adenovirus. Denne vaksineplattformen er prøvd for en rekke andre vaksinekandidater bl.a. vaksine mot koronaviruset MERS. Fase 1/fase 2 studie med ChAdOx1 nCoV19 skal inkludere 510 voksne personer i alderen 18-55 år i UK.

4 Regulatoriske forhold rundt bruk av vaksiner før sentrale kliniske studier er ferdig.

Erfaringer vi har fra andre utbrudd, slik som ebola-virussykdom viser at bruk av en utprøvende vaksine før fase 2 kliniske studier er ferdigstilt vil være ekstremt sjelden og bare relevant i en situasjon hvor det erklæres en internasjonal folkehelsekrise (PHEIC), der andre smittevern tiltak og intervensjoner mislykkes, og der risikoforholdet er slikt at det favoriserer bruk av en vaksine der man har mindre kunnskap om sikkerhet og effekt.

Erfaringen med utviklingen av ebola vaksinen viste at selv med et akselerert tidsløp tok det nesten ett år før man fikk vite hvilke kandidater som var mest lovende i klinisk bruk. WHO erklærte en PHEIC i august 2014, fase I studiene startet i oktober 2014 og interimresultatene av ringvaksineringsstudien ble publisert i slutten av juli 2015. WHO har uttalt at en vaksine mot COVID-19 tidligst kan ventes å være klar om 18 måneder.

Andre erfaringer fra utviklingen av ebolavaksinen er viktigheten av å få etisk og regulatorisk godkjenning for å sikre rekruttering og kvalitet i klinisk studier, og dette bør derfor koordineres via en prosess som WHO R&D Blueprint eller gjennom større internasjonale kliniske studier der sentrale regulatoriske myndigheter som European Medicines Agency (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) er involvert.

Etiske aspekter rundt randomisering og design av kliniske studier, valg av høyrisiko-populasjoner, forhåndsimmunitet i befolkningen og behov for å beskytte helsepersonell må vurderes. De kliniske studiene vil måtte gjennomføres med akselererte tidslinjer, og vil måtte være større enn for vanlige kliniske fase-1 studier for å tillate samtidig vurdering av sikkerhet, beskyttende immunresponser og doseringsintervall studier.

I tillegg må regulatorisk rammeverk for å godkjenne «Emergency Use» og «Assessment Listing» være på plass via WHO og regulatoriske myndigheter, både lokale og sentrale regulatoriske myndigheter slik som EMA for å kunne godkjenne bruk i en utbruddssituasjon av pandemisk karakter. Norske legemiddelmyndigheter er tilsluttet EMA, følger EMA sine prosedyrer og er med i det europeiske legemiddelsamarbeidet.

Både EMA, FDA og WHO har prosedyrer for *Emergency Use* av vaksiner, når det er aktuelt at vaksiner brukes ved utbrudd i påvente av at man får nok data på sikkerhet, immunrespons og effekt før regulatorisk godkjenning.

4.1 Link til internasjonale regulatoriske myndigheter

FDA: US Food and Drug Administration har etablert en egen hjemmeside for COVID-19.

FDA is working with U.S. Government partners, including CDC, and international partners to address the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak.

<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/counterterrorism-and-emerging-threats/coronavirus-disease-2019-covid-19>

EMA har også etablert en egen nyhetsfeed for oppdateringer på Covid-19 og for å støtte utvikling av vaksiner for covid-19. De henviser også til WHO sitt arbeid.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19#what's-new-section>

Utgitt av Folkehelseinstituttet
April 2020
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no



notat

COVID-19-EPIDEMIEN:

Covid-19: Sammenheng mellom alder,
komorbiditet og sykdomsalvorlighet
– en hurtigoversikt

Tittel Covid-19: Sammenheng mellom alder, komorbiditet og sykdomsalvorlighet – en hurtigoversikt.

English title COVID-19: The relationship between age, comorbidity, and disease severity – a rapid review.

Institusjon Folkehelseinstituttet

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Brurberg, Kjetil, *avdelingsdirektør*; Fretheim, Atle, *fagdirektør, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-072-9

Notat Mars – 2020

Publikasjonstype Hurtigoversikt

Antall sider 11 (13 inkludert vedlegg)

Oppdragsgiver Folkehelseinstituttet

Sitering Brurberg KB, Fretheim A. Covid-19: Sammenheng mellom alder, komorbiditet og sykdomsalvorlighet – en hurtigoversikt. Hurtigoversikt 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Hovedfunn

Funnene i denne hurtigoversikten baserer seg på raske søk i PubMed og Embase, samt manuelle søk på nettsidene til helsemyndighetene i utvalgte land. To forskere delte på oppgaven med å gjennomgå søketreff og oppsummere resultater. Vi valgte denne framgangsmåten fordi det var viktig å få fram forskningsresultatene raskt, selv om det innebærer risiko for at vi kan ha oversett viktig dokumentasjon og kan ha gjort feilvurderinger underveis.

Sammenheng mellom alder og sykdomsalvorlighet

Barn har et mildere forløp av covid-19 enn voksne. Med økende alder ser det ut til å være en økende andel av covid-19-pasienter som trenger sykehusinnleggelse og som vil trenge intensivbehandling. Statistikk fra mange land viser tydelig at risikoen for å dø av covid-19 er høyere for de eldste.

Sammenheng mellom komorbiditet og sykdomsalvorlighet

Forekomsten av en rekke sykdommer ser ut til å være klart høyere blant pasienter som dør av covid-19, enn de som overlever. Ettersom eldre mennesker også har flere sykdommer, er det imidlertid vanskelig å vite om den økte risikoen blant de eldre skyldes komorbiditet, alder, eller en kombinasjon av disse. Dette kan belyses i multivariate analyser (se neste avsnitt).

Alder og/eller komorbiditet?

Vi identifiserte tre studier som hadde benyttet multivariate modeller til å analysere flere risikofaktorer. Studiene gir ikke et klart svar på om alder eller komorbiditet er viktigste risikofaktor for et alvorlig sykdomsforløp. Det virker rimelig å anta at alder er en selvstendig risikofaktor for å dø av covid-19, men resultatene er mer usikre for andre risikofaktorer. Det er vanskelig å trekke sikre konklusjoner om viktigheten av de forskjellige risikofaktorer ettersom de tilgjengelige studiene er små, og resultatene usikre. Vi antar større studier snart vil komme, og at vi da får klarere svar på den relative viktigheten av alder og andre risikofaktorer for pasienter med covid-19.

Key messages

The findings in this memo are based on rapid searches in PubMed and Embase, as well as manual searches on websites of health authorities in selected countries. Two researchers shared tasks related to study selection and synthesis of results. In the current situation, there is an urgent need for identifying the most important evidence quickly. Hence, we opted for this rapid approach despite an inherent risk of overlooking key evidence or making misguided judgements.

Association between age and disease severity

Children are more mildly affected of covid-19 than adults. With increasing age, there seems to be an increasing proportion of covid-19 patients who need hospitalization and who will need intensive care. Reports from many countries clearly show that the risk of dying from COVID-19 is higher among the elderly.

Association between comorbidity and disease severity

The incidence of many diseases appears higher among patients who die of COVID-19 than among those who survive. However, as chronic diseases are more common among older people, it is difficult to determine whether the increased risk among the elderly is due to comorbidity, age, or a combination of these factors.

Age and/or comorbidity?

We identified three studies analysing multiple risk factors using multivariate models, but the results do not provide clear answers as to whether age or comorbidity is the most important risk factor for serious illness. It seems reasonable to view age as an independent risk factor for death from COVID-19, but the results for other risk factors are more uncertain. It is difficult to draw firm conclusions about the relative importance of the various risk factors as the available studies are small, with uncertain results. We expect that larger studies will soon be available, providing clearer answers about the relative importance of age and other risk factors for patients with COVID-19.

Innhold

Innhold

HOVEDFUNN	2
KEY MESSAGES	3
INNHold	4
PROBLEMSTILLING	5
METODE	6
RESULTATER	7
LISTE OVER REFERANSER	11
VEDLEGG	12

Problemstilling

I forbindelse med det pågående covid-19-utbruddet er det viktig å samle informasjon om hvilke pasientgrupper som er mest utsatt. Utbruddsgruppa ved Folkehelseinstituttet har bedt oss utarbeide en rask kartlegging og oppsummering av hva som finnes av forskning om risikofaktorer for alvorlige sykdomsforløp. Risikofaktorer vi undersøker nærmere er alder, komorbiditet (som hjerte- og karsykdom, lungesykdom, diabetes og kreft), og høyt blodtrykk og overvekt.

Metode

Vi gjorde søk i PubMed and Embase etter systematiske oversikter og andre forskningsartikler. Vi søkte også på nettsidene til helsemyndighetene i utvalgte land.

To forskere delte på oppgaven med å gjennomgå søketreff, velge ut, vurdere og oppsummere forskningsresultatene. Vi gjorde dette hver for oss og vurderte bare de samme studiene dersom vi følte behov for det.

Bibliotekar Elisabet Hafstad utformet litteratursøkene.

Siri Laura Feruglio (overlege, FHI), Sara Sofie Viksmoen Watile (overlege, FHI), Helena Niemi Eide (lege, FHI), Margrethe Greve-Isdahl (overlege, FHI), Lene Juvet (fagdirektør, FHI) og Frode Forland (fagdirektør, FHI) har lest raskt gjennom notatet før publisering.

Ettersom det har vært viktig å få fram forskningsresultatene raskt, har vi valgt denne framgangsmåten, selv om den innebærer en viss risiko for at vi kan ha oversett viktig dokumentasjon, og at vi kan ha gjort feilvurderinger underveis.

Dette er den tredje hurtigoppsummeringen som svar på bestilling vi mottok 21. mars 2020.

Resultater

Første del av resultatkapittelet er en oppsummering av 12 deskriptive studier. Her rapporteres aldersfordelingen blant pasienter som har dødd av covid-19, aldersfordelingen blant pasienter som har trengt intensivbehandling, aldersfordeling blant pasienter som har blitt innlagt i sykehus og tilsvarende andeler for pasienter med ulike tilleggssykdommer (komorbiditet).

I andre del av resultatkapittelet oppsummerer vi funnene fra fire studier der en har undersøkt hvilke risikofaktorer som er viktigst for å predikere alvorlighetsgraden av sykdom for pasienter med covid-19.

Aldersfordeling og prevalens av komorbiditet blant alvorlig syke

Alder og letalitet

Statistikk over aldersfordeling blant dem som har mistet livet som følge av covid-19 er tilgjengelig fra flere land. En publisasjon fra det kinesiske Centre for Disease Control omfattet 1 023 dødsfall, og her rapporteres en klar sammenheng mellom alder og letalitet (case fatality rate – CFR), og mellom alder og faktisk antall døde. Blant covid-19-tifellene var letaliteten (CFR) 1,3 % i aldersgruppa 50-59 år, og økte jevnt med stigende alder til det tidobbelte (14,8 %) blant dem over 90 (1).

Rapporter fra andre land, f.eks. USA, Italia, Frankrike og Sør-Korea tegner et liknende bilde, og dokumenterer klart at risikoen for å dø av covid-19 er høyere blant de eldste (2-6). Barn ser ut til å rammes langt mildere. (7).

Alder og behov for intensivbehandling

En rapport fra Centre for Disease Control i USA angir aldersfordelingen blant covid-19-pasienter som er blitt innlagt intensivavdeling (2). Igjen er det en klar gradient med økende andeler av covid-19-pasienter som trenger intensivbehandling, med økende alder. En rapport fra England, Wales og Nord-Irland om 196 pasienter med covid-19 under intensivbehandling, viser en aldersfordeling som stemmer godt overens med tallene fra USA (8).

Ingen av de 123 barna som omtales i rapporten fra USA ble innlagt i intensivavdeling (2). I en kinesisk forskningsartikkel som omhandler 171 barn med covid-19, var

det kun tre som trengte intensivbehandling. Ett av disse barna døde. Alle de tre barna som trengte intensivbehandling hadde andre sykdommer (hydronefrose, leukemi og tarminvaginasjon) (9).

Alder og innleggelse i sykehus

I rapporten fra USA presenteres aldersfordelingen blant pasienter med covid-19 som er lagt inn på sykehus, og trenden er den samme som ved intensivbehandling: Med økende alder øker andelen covid-19-tilfeller som legges inn i sykehus (2). Liknende mønster er også rapportert fra Danmark (10).

Risikofaktorer og komorbiditet

Studien fra det kinesiske Centre for Disease Control viste at flere tilstander var langt vanligere blant de som døde av covid-19 enn blant dem som overlevde sykdommen (1). Bare 3 % av de 44 672 pasientene med covid-19 som inngikk i studien hadde forhøyet blodtrykk, mens 40% av dem som døde av covid-19 hadde det. For kardiovaskulær sykdom var de tilsvarende andelene 4 % og 32 %, og for diabetes var andelene 5 % og 20 %.

Anslått letalitet (CFR) for pasienter uten annen registrert sykdom var 0,9 %, mens tallet var betydelig høyere for dem med høyt blodtrykk (6,0 %), diabetes (7,3 %), kardiovaskulær sykdom (10,5 %), kronisk lungesykdom (6,3 %), og kreft (5,6 %).

En utfordring i fortolkningen av disse tallene er at vi ikke kan si om det er alder eller komorbidet som forklarer den økte risikoen, ettersom forekomsten av annen sykdom øker med alderen. Det fremgår heller ikke av studiene om pasientene får behandling for sin komorbiditet og i hvilken grad grunnsykdommen er velregulert. Den økte risikoen for å rammes hardt av covid-19 kan enten skyldes økt alder, komorbiditet, utilstrekkelig behandling eller en kombinasjon av disse faktorene. For å belyse dette oppsummerer vi også resultater fra studier der en har forsøkt å identifisere hvilke risikofaktorer som best predikerer et alvorlig sykdomsforløp (se avsnittet *Alder og komorbiditet som prediktorer for sykdomsalvorlighet*, nedenfor).

Risikofaktorer, komorbiditet og behov for intensivbehandling

Vi har begrenset informasjon om komorbiditet blant covid-19-pasienter som mottar intensivbehandling. De eneste data vi har funnet om dette stammer fra 196 intensivpasienter i England, Wales and Nord-Irland (8). Rapporten derfra viser følgende forekomst av komorbiditet: Ingen pasienter med kardiovaskulær sykdom (0 %), tre med luftveissykdom (1,6 %), fire med nyresykdom (2,1 %), ingen med leversykdom (0 %), to med metastatisk kreftsykdom (1,1 %), to med hematologisk kreftsykdom (1,1 %) og sju immunsupprimerte pasienter (3,7 %).

Rapporten fra England, Wales og Nord-Irland rapporterer også BMI-fordelingen blant intensivpasientene: én pasient (0,6 %) <18,5, 49 pasienter (28 %) mellom 18,5

og 25, 56 pasienter (32%) mellom 25 og 30, 58 pasienter (33 %) med BMI mellom 30 og 40, og 13 pasienter (7,3 %) med BMI over 40. Til sammenligning er gjennomsnittlig BMI i England omkring 28 (11).

Vi identifiserte også en oversiktsartikkel som sammenstilte data fra fire forskjellige studier (ca. 1 150 pasienter i alt) for å sammenlikne prevalens av komorbiditet blant covid-19-pasienter med alvorlig eller mindre alvorlig sykdomsforløp (12). Definisjonen av alvorlighetsgrad varierer noe mellom primærstudiene. Oversiktsforfatterne rapporterer at forekomsten av følgende tilstander var betydelig høyere blant pasienter med alvorlig sykdom enn blant pasienter med mindre alvorlig sykdom: høyt blodtrykk (OR 2,36; 95 % KI: 1,46 til 3,83), diabetes (OR 2,07; 95 % KI: 0,89 til 4,82), luftveissykdom (OR 2,46; 95 % KI: 1,76 til 3,44) og kardiovaskulær sykdom (OR 3,42; 95 % KI: 1,88 til 6,22).

Alder og komorbiditet som prediktorer for sykdomsalvorlighet

Tidligere i resultatkapittelet har vi vist at enkeltfaktorer, som alder og underliggende sykdom, kan knyttes til risiko for alvorlig sykdomsforløp. Det kan imidlertid være utfordrende å forstå hvordan ulike risikofaktorer påvirker hverandre. Det at høy alder er assosiert med høyere sykdomsalvorlighet kan skyldes ulike forhold. På den ene siden kan høy alder samvariere med andre risikofaktorer, for eksempel ved at økt alder speiler økt hyppighet av komorbiditet, men det er også mulig at alder er en selvstendig risikofaktor.

For å kunne si noe om hvilke risikofaktorer som best predikerer sykdomsalvorlighet, søkte vi etter studier der sammenhengen mellom sykdomsalvorlighet og risikofaktorer var analysert ved hjelp av multivariate analyser, der en kan kontrollere for alder når man undersøker effekten av andre forklaringsvariabler, og omvendt.

Vi fant tre studier som rapporterte resultater av multivariate analyser av alder og andre risikofaktorer, som prediktorer for sykdomsalvorlighet.

Chen og medarbeidere studerte 160 pasienter med covid-19 (13). De sammenlignet bakgrunnsvariabler mellom 126 pasienter med mildt forløp og 24 pasienter som ble kritisk syke. Fulltekstversjonen av artikkelen er bare tilgjengelig på kinesisk, men fra det engelske sammendraget framgår det at kjent hjertesykdom (OR 16,6; 95 % KI 2,3 til 120,6) slo ut som den viktigste risikofaktoren for kritisk sykdom i den multivariate analysen, mens det virker som utslaget for alder ikke var like klart.

Dong og medarbeidere undersøkte data fra 135 pasienter (14). Også her er fulltekstversjonen bare tilgjengelig på kinesisk, så vi har basert oss det engelske sammendraget. De 135 pasientene fordelte seg i to grupper med alvorlig eller mildt sykdomsforløp, og her slo bådestigende alder (OR 1,04; 95 % KI 1,01 til 1,07) og underliggende

kronisk sykdom (OR 1,7; 95 % KI 1,1 til 2,8) ut som risikofaktorer for alvorlig sykdomsforløp, i den multivariate analysen.

Zhou og medarbeidere inkluderte data fra 191 pasienter som var innlagt på sykehus i Wuhan på grunn av covid-19 (15). Av de 191 pasientene ble 137 senere utskrevet, mens 54 pasienter døde på sykehuset. Multivariate sammenligninger av de som døde og de som ble friske viste at stigende alder tydelig slo ut som en viktig, selvstendig faktor (OR 1,10; 95 % KI 1,03 til 1,17). De fant også en sammenheng mellom hjertesykdom og dødelighet av covid-19, men resultatet var ikke like overbevisende (OR 2,14; 95 % KI 0,26 til 17,79). Andre risikofaktorer vi var interesserte i inngikk ikke i den multivariate analysen.

Sett i sammenheng, gir ikke de tre studiene et klart svar på om alder eller komorbiditet er viktigste prediktor for et alvorlig sykdomsforløp for covid-19-pasienter. Det ser ut til at alder er en selvstendig risikofaktor for død av covid-19, og at resultatene er noe mer usikre for andre risikofaktorer, men dette er vanskelig å fastslå gitt det spede datagrunnlaget. En viktig grunn til at resultatene er usikre er at det er relativt få pasienter som inngår i disse studiene. Dette gjør det særlig vanskelig å avdekke en klar sammenheng mellom komorbiditet og sykdomsalvorlighet, ettersom det bare er noen av pasientene som har annen sykdom, i motsetning til alder, som alle har.

En fjerde studie som er relevant for denne problemstillingen ble utført av Wu og medarbeidere. Forfatterne undersøkte 201 pasienter på sykehus i Wuhan. Av de 201 pasientene utviklet 84 akutt lungesviktsyndrom, hvorav 44 senere døde. Sammenlikninger tydet på at det var en sterkere sammenheng mellom alder og død enn mellom alder og akutt lungesviktsyndrom, mens det ikke så ut til å være noen slik sammenheng mellom høyt blodtrykk eller diabetes (16). Vi kan imidlertid ikke trekke sikre konklusjoner om viktigheten av forskjellige risikofaktorer ettersom de tilgjengelige studiene er små, og resultatene er beheftet med stor usikkerhet.

Det samles kontinuerlig inn informasjon om covid-19-pasienter. Kineserne har relativt detaljert informasjon om mer enn 70 000 pasienter liggende i sin sentrale database (1), som skulle gjøre det relativt enkelt å gjennomføre multivariate analyser. Vi antar derfor at det snart vil komme slike analyser basert på data fra langt flere pasienter enn i de studiene som vi har omtalt her. Vi vil da få mer solid kunnskap om den relative viktigheten av alder og andre risikofaktorer for covid-19-pasienter.

Liste over referanser

1. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly. 2020;2(8):10.
2. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69.
3. Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia Il presente report è basato sui dati aggiornati al 20 Marzo 2020. Istituto superiore di sanità; 2020.
4. Onder G RG, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020;JAMA.
5. Covid-19. Situation au 15 mars 2020 à minuit. Santé publique France; 2020 18.03.2020.
6. Ki M. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. Epidemiology and health. 2020;42:e2020007.
7. A F. Barns rolle i spredning av SARS-CoV-2 (Covid-19) – en hurtigoversikt. Hurtigoppsummering. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2020 23.03.2020.
8. ICNARC report on COVID-19 in critical care. Intensive Care National Audit & Research Centre; 2020 20.03.2020.
9. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020.
10. Covid-19 i Danmark. Epidemiens første bølge. Status og strategi. Version 23. marts 2020. Sundhedsstyrelsen; 2020 23.03.2020.
11. Health Survey for England 2017 Adult and child overweight and obesity, version 2. National Statistics; 2019 27.11.2019.
12. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020.
13. Chen C CC, Yan JT, Zhou N, Zhao JP, Wang DW. . [Analysis of Myocardial Injury in Patients With COVID-19 and Association Between Concomitant Cardiovascular Diseases and Severity of COVID-19]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020;48.
14. Dong XC LJ, Bai JY, Liu ZQ, Zhou PH, Gao L, Li XY, Zhang Y. Epidemiological characteristics of confirmed COVID-19 cases in Tianjin. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(5).
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020.
16. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020.

Vedlegg

Søkestrategier

PubMed – oversikter aldersgrupper/komorbiditet:

```
(((((Coronavirus[mh] OR "Coronavirus Infections"[mh] OR "corona virus"[tw] OR coronavirus[tw] OR coronovirus[tw]) AND (novel[tw]OR 2019[tw] OR Wuhan[tw])) OR "COVID-19"[tw] OR COVID19[tw] OR CORVID-19[tw] OR CORVID19 OR nCoV[tw] OR "SARS-CoV-2"[tw] OR "SARS-CoV2"[tw] OR SARSCoV19[tw] OR HCoV-19[tw] OR WN-CoV[tw]) AND (Comorbidity[mh] OR comorbid*[tw] OR co-morbid*[tw] OR "Diabetes Mellitus"[mh] OR diabet*[tw] OR Hypertension[mh] OR hypertensi*[tw] OR "Heart Diseases"[mh] OR "heart disease"[tw] OR "heart diseases"[tw] OR "Cardiovascular Diseases"[mh] OR cardiovascular[tw] OR cardio-vascular[tw] OR Neoplasms[mh]OR cancer*[tw] OR immunosuppress*[tw] OR Aged[mh] OR "Middle Aged"[mh] OR "Young Adult"[mh] OR "age group"[tw] OR "age groups"[tw] OR elderly[tw] OR aged[tw] OR middleaged[tw] OR "old people"[tw])) AND systematic[sb])
```

4 treff

Hovedsøk, PubMed – aldersgrupper, uten avgrensing på publikasjonstype:

```
(((((Coronavirus[mh] OR "Coronavirus Infections"[mh] OR "corona virus"[tw] OR coronavirus[tw] OR coronovirus[tw]) AND (novel[tw]OR 2019[tw] OR Wuhan[tw])) OR "COVID-19"[tw] OR COVID19[tw] OR CORVID-19[tw] OR CORVID19 OR nCoV[tw] OR "SARS-CoV-2"[tw] OR "SARS-CoV2"[tw] OR SARSCoV19[tw] OR HCoV-19[tw] OR WN-CoV[tw]) AND (Aged[mh] OR "Middle Aged"[mh] OR "Young Adult"[mh] OR "age group"[tw] OR "age groups"[tw] OR elderly[tw] OR aged[tw] OR "old people"[tw] OR "young adult"[tw] OR "young adults"[tw] OR "young people"[tw]))
```

Avgrenset til 2019-2020 (70 treff).

MEDLINE & Embase – regresjonsanalyser

Ovid MEDLINE (R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versios® 1946 to March 20, 2020 Embase 1974 to 2020 March 20
--

1	((corona virus OR coronavirus) ADJ3 (Wuhan OR 2019 OR novel)) OR "COVID-19" OR COVID19 OR CORVID-19 OR CORVID19 OR nCoV OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV2 OR SARSCoV19 OR HCoV-19 OR WN-CoV).mp	3453
2	(exp Regression Analysis/ OR Logistic Models/ OR Multivariate Analysis/ OR Risk Factors/ OR Protective Factors/) use ppezv OR (exp Regression Analysis/ OR exp Multivariate Analysis/ OR Risk Factor/ OR Protection/) use oemezd OR (regression* OR logistic OR multi-varia* OR multivaria* OR subgroup* OR ((risk OR protective) ADJ factor*) OR coefficient* OR (cox ADJ2 (analys* OR model*)) OR proportional hazard* OR least square*).mp	5823965
3	1 and 2	148
4	limit 3 to yr="2019 – Current" [MEDLINE: 51; Embase: 43]	94

Supplerende søk i PubMed

«Italy covid-19 age» (3 treff)

«covid- 19 regression» (11 treff)

Utført 22.–23.03.2020

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mars 2020
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no

memo

COVID-19-EPIDEMIC :
Immunity after
SARS-CoV-2 infection
– a rapid review

Title	Immunity after SARS-CoV-2 infection
Norwegian title	Immunitet etter SARS-CoV-2 infeksjon
Institution	Norwegian Institute of Public Health
Responsible	Camilla Stoltenberg, Director General
Authors	<i>Flodgren GM, seniorforsker, Norwegian Institute of Public Health</i>
ISBN	
Memo	April – 2020
Publication type	Rapid Review, Covid-19 rapid response
Number of pages	16 (18 including attachment)
Commisioner	Norwegian Institute of Public Health
Citation	Flodgren GM, Immunity after SARS-CoV-2 infection. Rapid review 2020. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2020.

Key messages

The findings in this memo are based on rapid searches in PubMed, EMBASE and two pre-print databases. One researcher went through all search records, selected and summarised the findings. In the current situation, there is an urgent need for identifying the most important evidence quickly. Hence, we opted for this rapid approach despite an inherent risk of overlooking key evidence or making misguided judgements.

We identified 16 original papers from the database search and by manual searching of reference lists that were relevant to our research questions.

Does primary infection with SARS CoV-2 result in immunity, and if so, how long does the immunity last?

We found very limited evidence on immunity after infection with SARS-CoV-2. One study on rhesus macaque monkeys suggests that primary infection with SARS-CoV-2 may protect against reinfection. The study was small and did not provide any information on the duration of immunity. Two studies showed sustainable IgG levels one to two years after SARS-CoV infection, but it is uncertain whether this finding is generalisable to SARS-CoV-2, and also whether sustained levels of antibodies provide full protection against reinfection.

How quickly does one develop SARS-CoV-2 specific antibodies, and what is the proportion of patients presenting seroconversion?

Seroconversion rate and timing varied across studies and between IgM and IgG antibodies. We believe this variation is largely due to differences in the test sensitivity. A problem that probably will dissolve when larger studies using validated tests are published.

Does the rate of seroconversion and/or the timing depend on the severity of SARS-CoV-2 infection?

Seroconversion rate and timing do not appear to differ between patients with mild to severe/critical COVID 19 infection. Studies of asymptomatic cases are however lacking.

Can antibodies be transmitted from women infected with SARS-CoV-2 to the fetus via placenta and thus confer immunity in the newborn?

Results from one small study suggest that antibodies from SARS-CoV-2 infected women may be transmitted to the foetus during pregnancy, but the evidence is uncertain.

Hovedfunn (Norwegian)

Funnene i denne hurtigoversikten baserer seg på raske søk i PubMed, EMBASE og to pre-print databaser. Én forsker gikk gjennom søketreff, valgte ut og oppsummerte resultatene. Ettersom det har vært viktig å få fram forskningsresultatene raskt, valgte vi denne framgangsmåten selv om det innebærer risiko for at vi kan ha oversett viktig dokumentasjon og kan ha gjort feilvurderinger underveis.

Etter søk i databaser og manuelle søk i referanselister identifiserte og inkluderte vi 16 originalpublikasjoner som vi anså å være relevante for våre forskningsspørsmål.

Gir førstegangssmitte av SARS-CoV-2 immunitet, og hvor lenge varer denne immuniteten?

Vi fant svært begrenset dokumentasjon om immunitet etter infeksjon med SARS-CoV-2. Én studie på rhesus macaque aper kan tyde på at førstegangsinfeksjon med SARS-CoV-2 kan beskytte mot reinfeksjon, men studien var liten og ga ingen informasjon om varigheten av en eventuell immunitet. To studier viste vedvarende høye IgG-nivåer ett til to år etter infeksjon med SARS-CoV, men det er usikkert om resultater fra SARS-CoV kan overføres til SARS-CoV-2, og om høye nivåer av antistoffer gir full beskyttelse mot reinfeksjon.

Hvor raskt utvikler man SARS-CoV-2-spesifikke antistoffer, og hvor stor andel av pasientene gjennomgår serokonversjon?

Serokonversjonsrate og -tid varierte mellom studiene og mellom IgM og IgG. Vi antar at denne forskjellene i stor grad skyldes varierende testsensitivitet, og at variasjonen vil bli mindre etter hvert som det publiseres større studier som benytter validerte tester.

Er det en sammenheng mellom serokonversjonsrate eller- tid og infeksjonens alvorlighetsgrad?

Serokonversjonshastighet og -tid synes ikke å være forskjellig mellom pasienter med ulik alvorlighetsgrad av covid-19. Vi har ikke funnet studier som inkluderer asymptomatiske individer.

Kan mødre som smittes med SARS-CoV-2 overføre antistoffer til fosteret via morkake og dermed gi immunitet hos det nyfødte?

Én liten studie tyder på at gravide med SARS-CoV-2 infeksjon kan overføre antistoffer til fosteret, men dokumentasjonen er usikker.

Content

KEY MESSAGES	2
HOVEDFUNN (NORWEGIAN)	3
CONTENT	4
INTRODUCTION	5
METHODS	6
RESULTS	7
Summary of included primary studies	7
Characteristics of included studies	7
Results	11
DISCUSSION AND CONCLUSION	13
REFERENCES	15
ATTACHMENT	17

Introduction

In relation to the Norwegian Institute of Public Health's role in handling the COVID-19 epidemic, we have been asked to prepare a rapid summary of the available research on immunity after SARS-CoV-2 infection.

The novel corona-virus SARS-CoV-2 that causes the disease COVID -19, bears the trans-membrane glycoprotein spikes (S protein), which are typical for this type of viruses. The spikes are important targets for the human immune response, and in particular the receptor-binding domain (RBD) of the S protein (1). The spikes enable the virus to enter the host cells through the human receptor angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). Individuals who are infected with SARS-CoV-2 typically start producing virus specific antibodies (IgM, IgG, and IgA) that cover the spikes and neutralise the virus (1). This process may be associated with some level of immunity and protection against reinfection, for some period of time (2). Seroconversion is the transition from a seronegative condition; where no antibodies are in the serum, or they are present but below the limit of detection, to a seropositive condition, in which antibodies can be detected in serum samples.

Detection of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG antibodies has recently been made possible through the development of new tests e.g. ELISA kits (2), thus allowing the study of seroconversion rate and seroconversion timing in patients with COVID-19.

Methods

The main objective of this rapid review was to summarise current evidence concerning immunity after SARS-CoV-2 infection. More specifically we wanted to address the following research questions:

Main question: Does one become immune after infection with SARS-CoV-2?

- If so how long does the immunity last?
- How quickly does one develop SARS-CoV-2 specific antibodies (seroconversion timing)?
- What is the proportion of people who develop these antibodies (seroconversion rate)?
- Does the seroconversion rate and/or timing depend on the severity of infection?
- Can mothers infected with SARS-CoV-2 transmit antibodies to the fetus via placenta and thus confer immunity in the newborn?

We carried out searches in PubMed, EMBASE, and in two pre-print databases (BioRxiv, MedRxiv). Searches were limited to the period from 2019 to 31 March 2020, as the novel SARS-CoV-2 virus emerged in late 2019 (3).

We selected studies focusing on (i) immunity after SARS CoV 2 infection; (ii) seroconversion rate after SARS-CoV-2 infection (iii) seroconversion timing after symptom onset, (iv) severity of disease and seroconversion and (v) transmission of antibodies from infected mothers to the foetus during pregnancy.

One researcher (Gerd Flodgren) assessed the relevance of each reference and summarized the findings. Three other researchers (Lene Juvet, Kjetil Brurberg, Lisbeth Meyer Næss, Norwegian Institute of Public Health,) read and provided feedback on drafts of the review before publication. Kjetil Brurberg wrote the Norwegian summary. Elisabet Hafstad (Information Specialist) prepared the literature searches

Results

The search resulted in 439 unique records, and we ended up including 16 primary studies. Nine of these were published in peer reviewed journals, and seven studies were unpublished pre-prints. As expected, no systematic review on immunity after SARS-Cov-2 infection was identified. Thirteen studies were conducted in China, one in Finland, Taiwan and Australia respectively.

Summary of included primary studies

Five cohort and four retrospective studies (4-12), and three case studies (13-15) reported on seroconversion rate and/or seroconversion timing after SARS-CoV-2 infection (see Table 1). Two of these studies also provided some information on the association between seroconversion rate and severity of COVID-19 disease (5, 9). One retrospective study reported on transmission of antibodies from mother to foetus during pregnancy (16). One prospective study of rhesus macaque monkeys reported on protection against reinfection after primary SARS-CoV-2 infection in animal model (17). Two cohort studies evaluated the antibody levels after SARS-CoV infection, a virus with similarities to SARS- CoV-2 (18, 19).

Characteristics of included studies

Studies of immunity after SARS-CoV-2 infection

We did not identify any human studies that could help answering whether people who have been infected with SARS-CoV-2 once, will be fully or partially protected from future re-infection by the same virus, and if so for how long. We found one relevant but unpublished study (pre-print). The study used an animal model including six adult rhesus macaque monkeys to investigate whether primary SARS-CoV-2 infection could have a protective effect against reinfection (17). We also found two studies that evaluated antibody levels after SARS-CoV infection (18, 19). One study by Guo et al. of healthcare workers (n=34) previously infected with SARS-CoV who's antibody levels were followed up for 13 years after the primary infection (19). A second study by Wu et al including 173 patients, who's antibody levels were followed up for three years after SARS-CoV infection (18). Even if these two latter studies do not study SARS-CoV-2 per

se, we judged that they might be of interest since SARS-CoV and SARS-CoV-2 have many similarities (1), and both viruses use the ACE2 receptor to enter the cell (20).

Studies of seroconversion rate and timing after SARS-CoV-2 infection

Nine studies (4-12) assessed the seroconversion timing and/or seroconversion rate in patients with SARS-CoV-2 infection. The sample sizes ranged from 22 to 173 patients (median sample size: 34), and median age ranged from 40 to 67 years. Four of the smaller studies included more men than women, while the large study by Zhao and colleagues (6), and most other studies, included a similar proportion of males and females. Four studies did not report the severity of disease of included patients (4, 7, 8, 11), while the remaining studies reported a mix of mild to severe or critically ill cases. Non-symptomatic patients were not included in any of the studies. See Table 1 for details on the severity of included patients. In one study 46% of included patients were reported to have chronic illnesses (5).

The number of serum samples analysed ranged from 29 to 535 across studies. The serological tests used in the included studies were as follows: EIA (5), CLIA (7), ELISA (6), proteomic microarrays (8), GICA (12), SARS-CoV-2 antibody detection kit (9), ICG strip assay (11). Two studies used three different serological test: CLIA, ELISA, and GICA (4), and ELISA, LFTA, and CMIA (10). For the full names of the tests see Table 1 footnotes.

Three case studies (13-15) also evaluated seroconversion timing in patients with SARS-CoV-2 infection. The three cases were all female, between 30 and 47 years old, and presenting with mild to moderate symptoms of SARS-CoV-2 infection. The number of analysed samples ranged from 4 to 7 across studies, and three different analysis methods were used for the analyses (see Table 1).

Studies of antibody transmission during pregnancy and SARS-CoV-2 infection

Zheng and colleagues reported a study of antibody transmission during pregnancy. Antibodies (IgM and IgG) in serum were assessed post-partum with a CLIA kit in six women with confirmed SARS-CoV-2 infection and their six infants. All infants were delivered by C-section, and mothers and personnel were all wearing protective masks during delivery. All six infants were isolated directly after delivery.

Table 1 Characteristics of included studies that reported on seroconversion rate and timing after SARS-CoV-2 infection (N=12)

Author Year	No of patients with COVID-19: age; gender	Severity of disease§	Test for detection of SARS-CoV-2 specific anti-bodies	No of serum samples and time of sampling	IgM	IgG	Publication type/ Journal/Impact factor (IF)
Gao 2020 Retrospective China	N=22 Median age: 40 years (4-73) F:8; M:14	Not reported (most patients received oxygen therapy and anti-viral medication)	CLIA, ELISA, GICA * *Considered positive if one of the tests was positive ³	N=37* d 1-7: n=10 d 8-14:n=13 d14 -24: n=14 (Some missing samples)	Seroconversion rate and timing: 1-7 d: 60% (6/10); 8-14 d: 53.8% (7/13); 14-24 d::78.6% (11/14)	Seroconversion rate and timing: 1-7 d: 50% (5/10); 8-14d: 76.9% (10/13); 14-24:d:100% (14/14)	Accepted for publication / Chinese Medical Journal/ IF: 1.053 in 2014
Jiang 2020 Cohort study China	N=29 (and 29 controls) Mean age: 42.3 (SD 13.8) F:16; M:13	3 mild cases; and 26 'common' cases	Proteome microarrays	N=29 Collected mean 22 days after onset	Seroconversion rate: 100%	Seroconversion rate: 100%	MedRxiv pre-print
Yong 2020 Retrospective China	N=34 Median age: 40.5 (IQR:31-49.5) M:53%	35 mild cases, 3 severe/critical cases	GICA	N= 76 Samples collected during hospitalisation.	Seroconversion rate: 50% (19/38)	Seroconversion rate: 92% (35/38)	MedRxiv pre-print
Liu 2020 Retrospective China	N=133 Median age:68 F:63; M:70	44 moderate cases; 52 severe and 37 critical cases	SARS-CoV-2 antibody detection kit	Not reported	Seroconversion rate by severity of disease: Moderate:79.55% Severe: 82.69% Critical:72.97%	Seroconversion rate by severity of disease: Moderate: 93.18% Severe:100% Critical: 97.30%	MedRxiv pre-print
Lou 2020 Cohort study China	N=80 cases and N=300 controls Median age: 55 (45-64)	65 non-critical cases and 15 critical cases	ELISA, LFIA, and CMIA assays	N=304 Mean: 4 samples per/patient	Seroconversion rate & timing: 0-7d::33.3% 8-14d::86.7% 15-24d:96.7%	Seroconversion rate & timing: 0-7d: 33.3% 8-14d: 76.0% 15-24d: 93.3%	MedRxiv pre-print

	F:37%				Median seroconversion time: 10d	Median seroconversion time:12 d	
Pan 2020 Retrospective China	N=67	No information	ICG strip assay	N=86 1 (78 pat.) 2 (25 pat.) 3 (2 pat.)	Seroconversion rate&timing: 1-7 d: 11.1% 8-14 d: 78.6% >15 d:74.2%	Seroconversion rate&timing: 1-7 d: 3.6% 8-14 d: 57.1% >15 d: 96.8%	MedRxiv pre-print
To 2020 Cohort study China	N=23 patients Median age:62 (37-75) M:10; F:13 46% had chroni- cal illnesses	13 mild cases and 10 severe cases	EIA	N=108 Mean no of tests per patient: 4.7 (Only 16 patients had samples ≥14 days after onset)	Seroconversion rate: Anti-NP IgM: 85 % (14/16) Anti-RBD IgM: 94% (15/16) Seroconversion timing:10 days or later for most patients. No differ- ence due to severity of disease.	Seroconversion rate: Anti-NP IgG: 94% (15/16) Anti-RBD IgG: 100% (16/16) Seroconversion timing:10 days or later for most patients. No differ- ence due to severity of disease.	Lancet Infection/IF: 27.516
Xiao 2020 Cohort study China	N=34 Mean age: 55 (26-87) F:12; M:22	Not reported (all hospital- ised)	CLIA	N=32 week 1: 2; week 3 :6; week4: 7; week 5: 12; week 6-7: 7	Seroconversion timing: (-) week 1 ² (+) week 3&4 (but declining), week 5&7: declining and 2 pa- tients negative	Seroconversion timing: (-) week 1 ² (+) week 3, 4 (and increasing), and week 5&7 all patients still positive	Pre-proof /Journal of Infec- tion/ IF: 4.603 (2017)
Zhao 2020 Cohort study China	N=173 Median age: 48 (IQR:35-61) F:51.4%;	141 non-critical and 32 critical cases	ELISA	N=535 Median no of tests per patient: 3 (IQR:2-4)	Seroconversion rate: 82.7% (143/173) Median seroconversion time: 12d	Seroconversion rate: 64.7% (112/173) Median seroconversion time: 14d	Published by Oxford uni- versity press for the Infec- tious Disease Society of America.
Haveli 2020 Case study Finland	One woman in her thirties	Mild/Non-se- vere	IFA	N=4	Seroconversion timing: (-) day 4 ; (+) d 9, 10 and 20	Seroconversion timing: (-) day 4; (+) d 9, 10 and 20	Rapid communication / Euro-surveillance/ IF: 5.983 in 2015
Lee 2020 Case study Australia	One 46-year old woman	Not reported	ALLTEST 2019-nCoV	N=7	Not reported ¹	Seroconversion timing: (-) d 2, 5 ; (+) d 7, 9, 13, 20, 23	Short communication/J of Microbiology, immunology, and infection/ IF:2.455
Thevarajan 2020 Case study Taiwan	One 47-year old woman	Mild –moderate /non-severe	IF	N=4	Seroconversion timing: (-) d 7, 8; (2+) d 9, and (3+) d 20	Seroconversion timing: (1+) d 7; (2+) d 8; (3+) d 9 and d 20	Correspondence/Nature Medicine/IF: 30.641 in 2018

§ Asymptomatic -mild –moderate-severe-critical

Results

Protection against reinfection

Results from Bao and colleagues 's study of rhesus macaque apes suggest a protective effect of primary infection against reinfection with SARS-CoV-2 virus (17). The study included only four monkeys, and since there was no time gap between the time of recovery from the primary infection and the point in time when the monkeys were re-challenged with the virus, this study provide no insight into the duration of the potential immunity.

Results from the study by Guo et al. of healthcare workers previously infected with SARS-CoV, showed sustained IgG levels one year after infection, but persisting levels up to 13 years after infection. (19). Results presented by Wu and colleagues suggest that IgG levels after SARS-CoV infection may be maintained for up to two years after infection, but that IgG levels are seen to decrease during the third year (18).

Seroconversion rate after SARS-CoV-2 infection

Seroconversion rate varied across studies, antibodies, and stage of Covid-19 disease. In three studies (4, 10, 11) that reported seroconversion rate for IgM and IgG at different stages of the disease the rate ranged between 11.1%-60% and 3.6%-50% at the early stage (d 1- 7 after symptom onset), between 53.8%-86.7% and 57.1%-76.9% at intermediate stage (d8-14), and between 74.2%-96.7% and 93.3-100% at late stage for IgM and IgG respectively. For four studies that reported seroconversion rate at only one point in time it ranged from 50% to 100% for IgM, and from 64.7% to 100% for IgG (5, 6, 8, 12). For details on the seroconversion rate in individual studies see table 1.

Seroconversion timing after SARS-CoV-2 infection

Seroconversion timing for IgM and IgG varied across studies and antibody class. Production of virus specific antibodies after infection were detected at an early stage after symptom onset in some cases, and in other cases at the intermediate or late stage. In two studies the seroconversion timing was reported to be shorter for IgM than for IgG (6, 10), while results from two other studies suggest earlier timing for IgG than for IgM (5, 15). Two studies reported median seroconversion timing ranging from 10-12 days for IgM and between 12 and 14 days for IgG (6, 10). In the three case studies seroconversion timing for IgM was reported to be 9 days after symptom onset in two studies (13, 15), and between 7 to 9 days for IgG in three studies (13-15). For details on the seroconversion timing for IgM and IgG see Table 1.

Seroconversion and severity of disease

One study reported no correlation between serum levels of IgM and IgG antibodies and severity of disease, but reported some evidence for a faster peak in antibody response

in people with COVID 19 disease who later died, than in those who recovered (5). One study reported no differences in seroconversion rate (or concentration) of IgM and IgG antibodies between groups of patients with different severity of disease(9).

Antibody transmission during pregnancy

Zheng and colleagues reported that all six infants delivered by SARS-CoV-2 infected mothers had increased levels of antibodies (five had increased IgG levels, two had increased IgM levels), and that none of the infants tested positive for SARS-CoV-2. All mothers also had increased levels of antibodies (16).

Discussion and conclusion

We included 16 original studies in this rapid review of research related to immunity after SARS-CoV-2 infection. Nine of these studies were published in international peer reviewed journals, while six were unpublished pre-prints that had not been subjected to peer review. Thirteen studies were conducted in China, and one study was from Finland, one from Taiwan and one from Australia. The latter three were case-studies.

Immunity and protection against reinfection

We did not identify any human studies directly addressing whether infection with SARS-CoV-2 results in immunity and protection against re-infection. Results from a study on rhesus macaque monkeys suggest protection against reinfection after primary infection, but the study was small and did not provide any information on the potential duration of immunity. Results from two studies of antibody levels after infection with SARS-CoV, a similar corona virus, suggest that high levels of IgG may last for up to 1-2 years after infection (18, 19). However, due to the recent identification of the SARS-CoV-2 virus, there are no studies available that can confirm or refute whether this is the case also for SARS-CoV-2. Even if it is likely that sustained levels of antibodies are related to some level of protection against reinfection, we do not at present know if they ensure full protection against reinfection by the same virus or may result in less severe infection at future exposure to the virus.

Production of disease specific antibodies- seroconversion rate and timing

After infection IgM antibodies appear first and thereafter IgG (2). Further, that IgM levels are higher at early stages of disease and then decreases over time, while IgG levels increases during the intermediate and later stage after symptom onset (2). The results from this rapid review however were mixed, with some studies reporting earlier seroconversion for IgM, others for IgG, and yet other studies suggesting similar seroconversion time for both antibodies. One explanation to this may be due to different test sensitivity to the different antibodies for the, sometimes non-validated, serological tests used in the included studies. One study reported differences in detection rate of antibodies across the three (validated) tests used in the study (CLIA, GICA and ELISA), with GICA exhibiting higher positive rate in serum IgM detection, while ELISA had comparatively higher rates in serum IgG detection (4). Difference in the proportion of patients who presented seroconversion also differed across studies and antibodies. We believe

that the seroconversion rate will be higher and more coherent with more studies using validated tests, better study designs, and larger sample sizes being conducted.

Severity of disease and seroconversion

Few studies assessed whether seroconversion rate was associated with the severity of disease in patients (5, 9). Results from two studies, in which the severity of disease ranged from mild to severe or critical, suggest no correlation between severity of illness and seroconversion rate. One of the studies suggest a possible association between a fast early peak in serum antibodies after symptom onset and risk of death (5), but otherwise little information was provided. No study included asymptomatic non-hospitalised cases, and little is therefore known regarding whether or not seroconversion occur in these subjects, and if so, when.

Transmission of antibodies during pregnancy

Only one small retrospective study including 6 women and their babies supports transmission of protective antibodies from women with mild SARS-CoV-2 infection to the foetus through the umbilical cord. All infants, and their mothers, had increased levels of antibodies. None of the new-borns tested positive for SARS-CoV-2 (16). This study was limited by the lack of follow up of the infants after birth.

One retrospective study that included nine women with non-severe COVID-19 disease also reported that all new-borns who were tested (N=6) were negative for SARS-CoV-2 in analyses of amniotic fluid, cord blood, neonatal throat swab and breast milk (21). Another retrospective study, which included 28 women with mild to severe COVID-19 disease and their offspring, reported that 3.6% (1/28) of the infants tested positive for SARS-CoV-2 after birth (22). In this study cord and placental samples were negative to SARS-CoV-2, which may indicate that this was not a vertically transmitted infection, but maybe a false positive. The infant's symptoms were resolved in 2 days' time. None of the latter studies however assessed the IgM or IgG levels.

In conclusion, we identified 16 studies, of which a majority were from China, and many that were unpublished pre-prints. It is still early days, and answering the question regarding immunity after primary infection must await well-conducted studies with larger sample sizes, using validated methods. A large number of antibody tests have been made available after the SARS-CoV-2 outbreak in China in December 19, but many of these need further validation.

References

1. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32.
2. Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, Strohmeier S, Stadlbauer D, Javier A, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. 2020:2020.03.17.20037713.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
4. Gao H-X, Li Y-N, Xu Z-G, Wang Y-L, Wang H-B, Cao J-F, et al. Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019-novel coronavirus infected cases from different stages. 9000;Publish Ahead of Print.
5. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;23:23.
6. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;28:28.
7. Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report. *J Infect*. 2020;21:21.
8. Jiang H-w, Li Y, Zhang H-n, Wang W, Men D, Yang X, et al. Global profiling of SARS-CoV-2 specific IgG/ IgM responses of convalescents using a proteome microarray. 2020:2020.03.20.20039495.
9. Liu R, Liu X, Han H, Shereen MA, Niu Z, Li D, et al. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis. 2020:2020.03.28.20045765.
10. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. 2020:2020.03.23.20041707.
11. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. 2020:2020.03.13.20035428.
12. Gao Y, Yuan Y, Li TT, Wang WX, Li YX, Li A, et al. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARS-Cov-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19). 2020:2020.03.26.20042044.
13. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Österlund P, Hepojoki J, Ikonen N, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. 2020;25(11):2000266.
14. Lee NY, Li CW, Tsai HP, Chen PL, Syue LS, Li MC, et al. A case of COVID-19 and pneumonia returning from Macau in Taiwan: Clinical course and anti-SARS-CoV-2 IgG dynamic. *Journal of Microbiology, Immunology & Infection*. 2020;10:10.
15. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine*. 2020.
16. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 2020;26:26.

17. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. 2020:2020.03.13.990226.
18. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(10):1562-4.
19. Guo X, Guo Z, Duan C, chen Z, Wang G, Lu Y, et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers. 2020:2020.02.12.20021386.
20. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9.
21. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet.* 2020;395(10226):809-15.
22. Nie R, Wang S-s, Yang Q, Fan C-f, Liu Y-l, He W-c, et al. Clinical features and the maternal and neonatal outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019. 2020:2020.03.22.20041061.

Attachment

Search strategies

MEDLINE & Embase

Databaser: Embase 1974 to 2020 March 30; Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to March 30, 2020 Søkegrensesnitt: Advanced search		
1	(Severe Acute Respiratory Syndrome/ or SARS Virus/) use ppezv	5728
2	(Severe Acute Respiratory Syndrome/ or SARS Coronavirus/) use oe-mezd	10651
3	((("corona virus" or coronavirus* or coronaviruses*) adj3 (novel or "2019" or Wuhan or Huanan)) or ((atypical or Wuhan) adj3 pneumonia) or "COVID-19" or COVID19 or CORVID-19 or CORVID19 or "coronavirus 2" or nCoV or 2019nCoV or "SARS-CoV-2" or "SARS-CoV2" or SARSCoV19 or SARS-CoV19 or SARS-CoV-19 or HCoV-19 or WN-CoV or "severe acute respiratory syndrome" or SARS).tw,kw,kf.	26933
4	exp *Immunity/ use ppezv	141162
5	exp *Immunity/ use oemezd	493622
6	(immunity or IgM or IgA or IgG or IgG3 or IgG4 or seroconversion*).tw,kw,kf.	2802808
7	or/1-3	30885
8	or/4-6	3102327
9	7 and 8	3373
10	limit 10 to yr="2019-Current"	222

PrePrints

[bioRxiv](#) (91 treff – lastet opp til EndNote)

((covid-19 OR nCoV OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV-2) AND (immunity OR seroconversion OR IgA OR IgG OR IgM))

[medRxiv](#) (207 treff – screenes på skjerm)

((covid-19 OR nCoV OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV-2) AND (immunity OR seroconversion OR IgA OR IgG OR IgM))

Vedlegg F. Vurdering av smitteverntiltak

Tiltak	Effekt	Uheldige konsekvenser (helse, andre sektorer og økonomi): Ikke utredet her, kun kort kommentert. For de fleste tiltakene må dette utredes fra et helhetsperspektiv, inkludert helse, samfunn og økonomi mv	Type tiltak	Bør opprettholdes gjennom utbruddet
		Justering av tiltak	Befolkningsrettet Individrettet Reiserelatert Helsetjenesten	
Hygieneråd	Effekt	God gjennom hele epidemiens forløp	Befolkningsrettet	Ja, viktig tiltak
	Neg. konsek.	Kun positiv effekt (også mhp forebygging av andre smittsomme sykdommer)		
	Justering tiltak	Vurdere forsterket budskap/forsterket tilrettelegging		
Råd om å holde avstand generelt i befolkningen (> 1 m avstand, unngå håndhilsning)	Effekt	Antatt god	Befolkningsrettet	Ja, viktig tiltak, men må sikre balansert framstilling av råd
	Neg. konsek.	Lite dersom rådet ikke tas så bokstavelig at det fremmer overdrevne responser, angiveri og hindrer nødvendige funksjoner og relasjoner		
	Justering tiltak	Hensikten er å begrense nærkontakthypighet, ikke å forhindre enhver kontakt. Må legge til rette for sosial kontakt og lek mellom barn. Se også kommentar om skoler og barnehager		
Målrettede råd om beskyttelsestiltak til personer som er mest utsatt for alvorlig sykdomsforløp (eldre og personer med risikofaktorer)	Effekt	Antatt god	Befolkningsrettet	Ja, viktig tiltak
	Neg. konsek.	Dette er en stor gruppe mennesker, og tiltaket med streng skjerming i større grad vil kunne føre til sosial isolasjon for disse.		
	Justering tiltak	Forsterking av råd om at risikogrupper bør følge kontaktreduserende tiltak. Målrettet kommunikasjon i informasjonskanaler som sikrer at man når ut til risikogruppene Dette tiltaket vil være særlig aktuelt overfor institusjoner for eldre og syke		
Isolere syke	Effekt	God	Individrettet	Ja, viktig tiltak
	Neg. konsek.	Lite		
	Justering tiltak	Forsterkes og utvides. Vektlegging av at alle med luftveisinfeksjon skal holde seg hjemme. Ønskelig med økt bruk av testing for å skille de som har covid-19 fra andre luftveissykdommer og forsterke råd om isolasjon (krever ytterligere styrking av testkapasitet, inkludert personell, egnede testlokaler, beskyttelsesutstyr, testutstyr og laboratoriekapasitet) Det bør også ses på mulighet for oppskalering av testaktivitet vha egentesting eller andre løsninger, samt mulighet for å etablere kohortisolering der hjemmeisolasjon er vanskelig		
Karantene av nærkontakter	Effekt	Antas å ha god tilleggseffekt til isolasjon dersom det er smitte i inkubasjonstiden, og isolasjon ikke er tilstrekkelig. Graden av dette er usikker	Individrettet	Mulig. Må vurderes

Tiltak	Effekt Uheldige konsekvenser (helse, andre sektorer og økonomi): Ikke utredet her, kun kort kommentert. For de fleste tiltakene må dette utredes fra et helhetsperspektiv, inkludert helse, samfunn og økonomi mv Justering av tiltak		Type tiltak Befolkningsrettet Individrettet Reiserelatert Helsetjenesten	Bør opprettholdes gjennom utbruddet
	Neg. konsek.	Lite så lenge det er få tilfeller. Kan gjelde mange dersom smitten blir mer omfattende, og kan hindre nødvendige tjenester når hele kollegier blir satt i karantene.		fortløpende utfra epidemiens utvikling
	Justering tiltak	Forutsetter økt testkapasitet og utstrakt testing av også mildere tilfelle for å kunne identifisere de fleste tilfellene. Anbefales økt fokus på dette ved å fortsette å bygge testkapasitet fremover. En del smittede vil uansett ikke oppdages		
Nasjonale mobilitetsbegrensende tiltak	Effekt	FHIs vurdering er at de iverksatte tiltakene er tilstrekkelige for å ivareta alle områdene av landet. De mobilitetsbegrensende tiltakene vil antakelig ha effekt på smittespredningen nasjonalt pga redusert kontakt mellom områder med større grad av smittespredning (fase 2-3-4) og områder med lite smitte (fase 1-2). Det at utbruddet har ulikt omfang i ulike deler av landet kan være positivt mhp behandlingsskapasitet nasjonalt. Mobildata fra Telenor viser en reduksjon i mobilitet mellom kommuner på over 60%	Befolkningsrettet	Nei, må vurderes fortløpende
	Neg. konsek.	Må vurderes av andre sektorer – viktig at behov for flytting av varer, tjenester og personer rundt i landet ivaretas		
	Justering tiltak	Bør vurderes fortløpende, anbefales ikke per i dag		
Forbud mot opphold på hytter i andre kommuner	Effekt	Se over om nasjonale mobilitetsbegrensende tiltak. Effekt på evt utfordringer for helsetjenesten i hyttekommunene må vurderes av Helsedirektoratet i samarbeid med helsetjenesten.	Befolkningsrettet	Nei. Må ses ift nasjonale mobilitetsbegrensninger.
	Neg. konsek.	Antatt liten/moderat Bør vurderes om en mulig negativ konsekvens kan være at det i forbindelse med fridager vil bli tettere på samlingssteder i byene enn om man gir anledning til opphold utenfor kommunen		
	Justering tiltak	Bør vurderes innlemmet som en del av rådet om nasjonale mobilitetsbegrensende tiltak		
Stenging av universiteter	Effekt	Ukjent, denne aldersgruppen er av de som har minst risiko for alvorlig sykdom, men kan likevel spille en rolle. Antas å ha størst effekt fra fase 3 og utover	Befolkningsrettet	Sannsynligvis ikke. Må vurderes fortløpende utfra epidemiens utvikling, konsekvenser og
	Neg. konsek.	Store dersom man ikke sikrer at studieprogresjon kan sikres på alternative måter (undervisning og eksamener)		
	Justering tiltak	Vurdere tiltak for å sikre studieprogresjon og at eksamener gjennomføres. Vurdere åpning for undervisning i små grupper, en-til-en undervisning mv		

Tiltak	Effekt	Uheldige konsekvenser (helse, andre sektorer og økonomi): Ikke utredet her, kun kort kommentert. For de fleste tiltakene må dette utredes fra et helhetsperspektiv, inkludert helse, samfunn og økonomi mv	Type tiltak	Bør opprettholdes gjennom utbruddet
		Justering av tiltak	Befolkningsrettet Individrettet Reiserelatert Helsetjenesten	
Forbud mot større arrangementer	Effekt	Sannsynlig effektivt når det er smittespredning i samfunnet (fase (2)-3-4) og arrangementet fører til tett kontakt mellom smittede og usmittede	Befolkningsrettet	Må vurderes fortløpende utfra epidemiens utvikling, konsekvenser og evt justering av tiltak
	Neg. konsek.	Må vurderes avhengig av type arrangement og mulighet for alternative løsninger.		
	Justering tiltak	Risikovurdering av arrangementer mht hvilke som bør avlyses og risikoreduserende tiltak (råd på www.fhi.no). Kan vurdere alternative måter for gjennomføring.		
Stenging og forbud av ulike arrangementer og tilbud ⁴³	Effekt	Som over	Befolkningsrettet	Nei, må vurderes fortløpende utfra epidemiens utvikling, konsekvenser og evt justering av tiltak
	Neg. konsek.	Potensielt store for enkeltbedrifter, arrangementer og ulike typer organiserte aktiviteter - må vurderes nærmere.		
	Justering tiltak	Dette omfatter et bredt spekter tilbud og arrangementer. Det bør gjøres grundigere vurderinger rundt de ulike tilbud og tjenester. Det bør vurderes om tilbud der gode smittevernrutiner kan implementeres og kontakttetthet kan reduseres kan gjenåpnes med skjerpede smitteverntiltak. Man bør og presisere bedre og konkretisere hva som menes med f.eks. organisert idrett, og gjøres smittevernvurderinger og gi smittevernfaglige råd som kan legges til grunn for justeringer.		
Stenging av – Barnehager – Barneskoler	Effekt	Usikker effekt på covid-19 ⁴⁴ . Kun aktuelt å vurdere når det er utbredt smitte i samfunnet (fase 3-4) ⁴⁵	Befolkningsrettet	Nei, må vurderes fortløpende basert på oppdatert kunnskap.
	Neg. konsek.	Potensielt store - må kartlegges nærmere – (a) stort fravær av personer i jobb som må passe barn, (b) evt effekter på barn må kartlegges.		

⁴³ Kulturarrangementer, Idrettsarrangementer og organisert idrettsaktivitet både innendørs og utendørs. Alle virksomheter i serveringsbransjen, med unntak av serveringssteder der det foregår servering av mat, det vil si kantiner og spisesteder som kan legge til rette for at besøkende kan holde minst 1 meters avstand. Servering av mat skal ikke skje som buffet. Serveringsbransjen omfatter restaurant, bar, pub og uteliv. Treningssentre. Virksomheter som tilbyr frisørtjenester, hudpleie, massasje og kroppspleie, tatovering, hulltaking(piercing) og liknende. Svømmehaller, badeland og liknende.

⁴⁴ Det er igangsatt en rask kunnskapsoppsummering for å se på barns og skolebarns rolle som smittespredere

Tiltak	Effekt Uheldige konsekvenser (helse, andre sektorer og økonomi): Ikke utredet her, kun kort kommentert. For de fleste tiltakene må dette utredes fra et helhetsperspektiv, inkludert helse, samfunn og økonomi mv Justering av tiltak		Type tiltak Befolkningsrettet Individrettet Reiserelatert Helsetjenesten	Bør opprettholdes gjennom utbruddet
– Ungdomsskole – Videregående	Justering tiltak	Det bør ses på muligheter som ivaretar smittevernaspektene, men som samtidig åpner for justeringer: Tiltak som reduserer gruppestørrelse (for eksempel alternerende tilstedeværelse for bare deler av klassen/gruppa), redusere kontakt mellom grupper samt forsterket hygiene og hjemmeisolasjon ved sykdom (se mer detaljerte råd på www.fhi.no). Mulighet for testing ved milde symptomer, kontaktsporing og karantene av grupper er aktuelt for raskt å kartlegge forekomst av smittespredning i samfunnet. Bør vurdere Finlands tilnærming som en justering snarlig.		Justering av tiltak bør vurderes.
Reiseråd internasjonalt (fraråding av reiser)	Effekt	God effekt der det er stor forskjell på smitterisiko i andre land enn internt i Norge (fase 1 og 2)	Reiserelaterte råd	Nei, må vurderes fortløpende
	Neg. konsek.	Konsekvenser for reiselivet og andre sektorer		
	Justering tiltak	Mest aktuelt i fase 1 og 2. Mindre relevant ettersom pandemien utvikler seg, men kan begrunnes med ulike faser mellom land. Generelle reiseråd og tydelig informasjon om risikoreduserende tiltak på reise, og hva man bør gjøre etter reise hvis man blir syk vil alltid være viktig		
Karantene etter reise	Effekt	Kan ha god effekt i fase 1 og 2, men avtakende dersom vi får mer smitte innenlands (se over om reiseråd)	Reiserelatert tiltak	Nei, må vurderes fortløpende
	Neg. konsek.	Omfattet mange i starten før reiserestriksjoner kom. Alle reiserelaterte tiltak har potensielt store konsekvenser for andre sektorer og konsekvensene må vurderes av disse		
	Justering tiltak	Generelle reiseråd og tydelig informasjon om risikoreduserende tiltak på reise, og hva man bør gjøre etter reise hvis man blir syk		
Reiserestriksjoner /stengte grenser	Effekt	Kan ha effekt i fase 1 og 2 der smitten er utbredt i andre land og ikke til stede innenlands. Kun effekt så lenge grensene er stengt. Mindre effekt med utbredt smitte innenlands (fase 3)	Reiserelatert tiltak	Nei, må vurderes fortløpende
	Neg. konsek.	Må utredes – se punkt om karantene etter reise		
	Justering tiltak	WHO opprettholder at de ikke anbefaler tiltak som begrenser handel og reise Generelle reiseråd og tydelig informasjon om risikoreduserende tiltak på reise, og hva man bør gjøre etter reise hvis man blir syk		
Utsette elektive prosedyrer og konsultasjoner i helsetjenesten	Effekt	Ressursprioritering ved stor belastning	Helsetjenesten	Nei Må vurderes fortløpende utfra lokal situasjon.
	Neg. konsek.	Potensielt store helsekonsekvenser. Må vurderes nærmere.		
	Justering tiltak	Vurdere å åpne for konsultasjoner, men ha oppmerksomhet rundt gode smittevernrutiner og fokus på at personer med luftveissymptomer skal utsette konsultasjon		

Tiltak	Effekt Uheldige konsekvenser (helse, andre sektorer og økonomi): Ikke utredet her, kun kort kommentert. For de fleste tiltakene må dette utredes fra et helhetsperspektiv, inkludert helse, samfunn og økonomi mv Justering av tiltak		Type tiltak Befolkningsrettet Individrettet Reiserelatert Helsetjenesten	Bør opprettholdes gjennom utbruddet
		Ved stor belastning gjøres ressursprioritering		
Stenging av virksomheter i offentlig og privat regi utenfor spesialisthelsetjenesten ⁴⁶	Effekt	Usikker	Helsetjenesten	Nei Må vurderes fortløpende.
	Neg. konsek.	Kan føre til forsinket helsehjelp og føre til andre helsekonsekvenser		
	Justering tiltak	Omfatter en lang rekke ulike typer tjenester. Vurdere å åpne for konsultasjoner, men ha oppmerksomhet rundt gode smittevernrutiner og fokus på at personer med luftveissymptomer skal utsette konsultasjon. En-til-en konsultasjoner/behandling/tjenester vil utgjøre svært lite smitterisiko så lenge generelle hygiene- og smittevernråd følges nøye.		
Adgangskontroll i helseinstitusjoner	Effekt	Sannsynlig god for å redusere mulig smitte inn i institusjoner med mange risikogrupper	Helsetjenesten	Ja. Viktig å ha fokus på å beskytte risikogrupper mot smitte.
	Neg. konsek.	Lite, men vil medføre konsekvenser for de pasientgrupper som rammes		
	Justering tiltak	Bør vurderes fortløpende, anbefales ikke per nå		

⁴⁶ Fysioterapeuter, Kiropraktorer, Optikere, Fotterapeuter, Logopeder, Psykologer, Virksomheter som utfører komplementær og alternativ medisin, Virksomheter som utfører alternativ behandling og andre virksomheter utenfor spesialisthelsetjenesten som tilbyr tjenester som ikke anses som nødvendig helsehjelp der tjenesten involverer fysisk personkontakt med mindre enn to meters avstand og med varighet over 15 minutter, herunder aktiviteter, tannpleiere mv.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
April 2020
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no