



Det Norske
Videnskaps-Akademi

The Norwegian Academy
of Science and Letters

Symposium torsdag 14. oktober 2021:

Pandemiers start og spredning – Hvilken innflytelse har vi mennesker?

Sted: Det Norske Videnskaps-Akademi (DNVA), Drammensvn 78, Oslo

På bakgrunn av erfaringene med covid-19-pandemien gis en oppdatering med diskusjon om opphav og global spredning av koronaviruset og andre pandemiske agens. Her belyses sammenhenger mellom menneskers aktivitet på kloden og smittsomme agens som innebærer risiko for pandemier. Betydningen av mutasjoner i sammenheng med smittespredning og ny vaksineteknologi for å bekjempe pandemier diskuteres. Vi ser også på hvordan sosiale forhold og kostholdet kan ha sammenheng med smitterisiko og alvorlighetsgrad av pandemier som covid-19. Som avrundning diskuteres spørsmålet om norsk beredskap er klar for neste hendelse.

Smitteveier for virus fra dyr til mennesker, og hvilken betydning har mutasjoner i dyrepopulasjonen? Quovadis Corona?

Carlos G. das Neves, *Veterin r, Direktør for forskning og internasjonalisering, Veterinærinstituttet; Professor II - Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet*

Den pågående COVID-19-pandemien har med all tydelighet vist betydningen av å forstå at fremmarsj av nye sykdommer er knyttet til menneskelig påvirkning av mikrobers biologiske mangfold og de artene som utgjør et vertsreservoar. Hele 75 % av nye smittsomme sykdommer (sykdommer under fremmarsj) har «hoppet» fra dyr til mennesker, med viltlevende dyr i en nøkkelrolle. Evolusjon av mikroorganismer er naturlig, men to nylige rapporter fra IPBES (Det internasjonale naturpanelet) og UNEP (FNs miljøprogram) har fremhevet flere drivere (veier) for evolusjonen som ligger bak zoonotiske hendelser hvor mikroorganismer gjør et vertshopp:  kt etterspørsel etter animalsk protein; økt brukt av og utnyttelse av ville dyr; ikke-bærekraftig intensivering av jordbruk; globalisering; endringer i matforsyningskjeder; ikke-bærekraftig bruk av naturressurser og arealbruksendringer; samt klimaendringer.

Koronavirus (CoVs) kan infisere både mennesker og dyr. Koronavirusene som har menneske som hovedvert (HCoVs), HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 og HCoV-HKU1, er endemiske i humanbefolkningen og lite sykdomsfremkallende, mens patogene HCoVs som for eksempel alvorlig akutt respiratorisk syndrom koronavirus (SARS-CoV), Midtøsten respiratorisk syndrom koronavirus (MERS-CoV) og SARS-CoV-2 kan forårsake alvorlig sykdom hos mennesker. Alle kjente HCoVs antas å ha sin evolusjonære opprinnelse hos flaggermus eller gnagere, men vi kjenner ikke fullt ut hvilke dyrearter som er eller har vært reservoar eller mellomverter for dette viruset. Nyere studier på den evolusjonære forskjellen mellom SARS-CoV-2 og de nærmeste kjente slektningene, flaggermusvirusene β -CoVs funnet i Sør-Kina (96,1 %) og i Laos (96,8 %), tyder på at endringene skjedde så langt tilbake som 40-70 år siden.

Evolusjonen av koronavirus sammen med sine verter er drevet av genetisk mangfold som er valgt gjennom evolusjonært press. CoVs har et relativt stort genom, høy mutasjonsrate og høy rekombinasjonsfrekvens. Mutasjoner som er til fordel for viruset, selekteres og fører til antigen drift (og unngår immunresponsen). Mutasjoner i det reseptorbindende domenet til SARS-CoV-2 (i piggproteinet) har den høyeste mutasjonsraten, i likhet med hos andre koronavirus. I tillegg, er det et stort antall mutasjoner andre steder i genomet til sirkulerende SARS-CoV-2-stammer. Eksistensen av et furin spaltingssted i SARS-CoV-2 har blitt tolket som en indikasjon på en ikke-naturlig opprinnelse av viruset, men slike spaltingssteder er faktisk vanlige i flere CoVs.

Til sammen fører den sannsynlige animalske opprinnelsen til SARS-CoV-2 og virusets evne til å mutere en risiko for at det kan tilbakeføres til dyr (omvendt zoonose). Så langt er dette demonstrert eksperimentelt i mer enn et dusin dyrearter. Mer bekymringsfullt er at naturlige infeksjoner er blitt rapportert hos katt, hund, oppdrettet mink, ilder, tiger, l ve, puma, sn leopard, gorilla, oter og hvithalet hjort. Studier har også vist at SARS-CoV-2-varianter raskt kan oppstå hos dyr, og at viruset kan endre seg og medføre en mulig risiko for smitte tilbake til menneske. Situasjonen hos mink er spesielt relevant og er det hittil eneste kjente eksemplet på at endring av viruset hos en dyrevert har ført til en ny variant som kunne infisere mennesker. Nylig er SARS-CoV2-infeksjon beskrevet hos hvithalet hjort over et stort geografisk område i Nord-Amerika – en dyreart med liten eller ingen kontakt med mennesker. Dette viser at det er en mulighet for at viruset kan etablere seg permanent i et animalsk reservoar. Dette vil kunne ha innvirkning på om SARS-Cov-2 vil bli endemisk i den humane befolkningen, og understreker betydningen av integrerte overvåkingssystemer på tvers av det humane-dyre-miljømessige grensesnittet – i et én Helse-perspektiv.

Natur deleggelser, klimaendringer, metoder i husdyrholdet og pandemier

Eystein Skjerve, veterinær, professor i veterinær samfunnsmedisin, NMBU
Veterinærhøgskolen

Hele verden står overfor store naturødeleggelser koblet til klimaendringer og andre menneskeskapt  endringer. Disse prosessene har også betydning for utvikling av nye zoonoser og (mulige) pandemier. Et av de store spørsmål som stilles, er hvordan strukturer og driftsformer i husdyrholdet påvirker dette. I foredraget settes søkelys på opprinnelsen av og viktigste økologiske og menneskedefinerte drivere for pandemier.

Forståelsen av hvordan nye infeksjoner oppstår, har vært på plass lenge. I moderne tid er første utgave av tidsskriftet *Emerging Infectious Diseases* med Stephen Morses artikkel en oppsummering av kunnskapsgrunnlaget 1990-tallet. Forståelsen er egentlig ikke endret etter dette og faktorene er følgende:  kologiske endringer, demografisk utvikling, handel og reising, teknologi og globalisering, mikrobiell tilpasning og sammenbrudd av folkehelsesystemer.

Pandemier og mange andre nye infeksjoner har oftest sin opprinnelse hos dyr i gamle, tropiske skoger, der særlig skogene i Sentral-Afrika og Sørøst-Asia har vært viktige. Mennesker trenger oftere inn i disse skogene, og dyr flykter inn til tett befolka områder ved habitatødeleggelse. Handel med levende dyr og k ttvarer fra disse områder potenserer effekten. Covid-19 er et slikt eksempel, mens influensa er et unntak, der det er interaksjon mellom virus fra mennesker, ville dyr og husdyr som skaper nye varianter. Det er særlig gris og forskjellige fj rfe som har vært involvert.

Moderne husdyrhold har potensiale til både å skape nye infeksjoner og bidra til å spre dem over store områder. Vi vet at både for mennesker og dyr skjer det et skifte fra parasitter via bakterier til virussjukdommer når antallet individer øker. En stadig større k ttproduksjon kombinert med regional og internasjonal handel kan møtes med et sterkt søkelys på biosikkerhet i hver produksjonseenhet, men store industrielle enheter kan også være svært uheldig for dyrevelferd og bidra til utvikling av husdyrsjukdommer som medfører et overforbruk av antibiotika med påfølgende antibiotikaresistens.

Norsk husdyrhold har en stort sett isolert husdyrbestand med svært god helse, og det store spørsmålet er i hvilken grad infeksjonsrisiko og pandemiberedskap bør bestemme retningen og utviklingen også av v rt husdyrhold – sammen med alle hensyn til natur og biomangfold, klima og bærekraft. Det er vanskelig å se at et norsk/ nordisk husdyrhold skal være en pandemidriver. Vi må bidra til en grunnleggende diskusjon om hvordan det internasjonale husdyrholdet kan løsrives fra globaliseringsparadigmet og slik bidra til en redusert infeksjonsrisiko. Så må vi oversette dette også til en norsk virkelighet.

Referanse

Morse, S.S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* 1995;1(1):7-15.

Spredning av pandemier – fra spanskesyken til covid-19

Svenn-Erik Mamelund, *professor, OsloMet*

Den såkalte SIR (susceptible, infected, recovered)-modellen brukes for å studere epidemiske kurver. Jeg vil bruke denne modellen til å strukturere mitt foredrag og vil også stille spørsmål med modellens ulike forutsetninger. I mitt foredrag vil jeg sammenlikne Spanskesyken i 1918 med COVID-19, og jeg vil bruke globale og norske data for å vise hvem som er antatt mottakelige for disse pandemiene (susceptible), hvem som blir smittet (infected) og hvem som dør eller overlever og blir antatt immune (recovered).

Det er uklart hvor Spanskesyken startet, men akkurat som COVID-19, kom den i flere bølger. Spanskesyken tok livet av 50-100 millioner mennesker eller 2,5-5,0 prosent av jordens befolkning. COVID-19 er ikke over, men nåværende tallgrunnlag tyder heldigvis på en langt mindre alvorlig sykdomsbyrde enn for 100 år siden.

For et pandemisk virus og ifølge pandemisk teori, skal i utgangspunktet alle mennesker v re mottakelige. Jeg skal vise at dette ikke nødvendigvis stemmer og at 1) store variasjoner i preeksisterende immunitet i 1918 kan forklare variasjon i sykdomsbyrde for ulike regioner, alder og etniske grupper, og 2) uten denne beskyttelsen hadde det antagelig gått enda verre for 100 år siden. Spanskesykeviruset var derfor antagelig verre enn sitt rykte.

I 1918 var det hovedsakelig unge voksne mellom 20 og 40 år som ble smittet, mens COVID-19 har smittet de fleste aldersgrupper og også etterhvert barn.

Risikofaktorene for alvorlig sykdom og død er både like og forskjellige for Spanskesyken og COVID-19. Like fordi dem som er syke fra f r av og sosialt sårbare, er også utsatte både nå og for 100 år siden. Ulike fordi det var unge voksne mellom 20 og 40 år som døde i 1918, mens det er de eldste som er hardest rammet i dag.

SIR-modellen tilsier at dem som overlever, blir friske og immune. Både for 100 år siden og i dag er det imidlertid trolig at noen pasienter sliter med ettervirkninger av sykdommene. Det store flertallet blir trolig immune etter å ha gått gjennom sykdommen, men hvor lenge immuniteten varer, er debattert.

Jeg kan konkludere med 1) at ikke alle nødvendigvis er like mottakelige ved starten av en pandemi, og at dette kan skyldes at noen er delvis immune; 2) at det er store variasjoner i dødelighet og at dette er bestemt av både medisinsk og sosial sårbarhet; 3) at de fleste overlever pandemier, selv etter å ha blitt smittet av spanskesykeviruset som trolig var verre enn sitt rykte; og 4) COVID-19 er ikke over; det kan komme kombinerte utbrudd av sykdommen sammen med influensa og RS til vinteren.

Mutasjoner av koronavirus i mennesker og seleksjon av mutanter

Olav Hungnes, seniorforsker, Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

I likhet med flere andre virus gjennomgår SARS-coronavirus 2 evolusjon i hurtigtogsfart. Genetisk variasjon oppstår stadig, og naturlig utvalg har i minst tre omganger ført til utskifting av virusvarianter over hele verden i løpet av få måneder. Først overtok en variant med mutasjonen D614G i spikeproteinet v ren og sommeren 2020, deretter alfavarianten vinteren 2020/2021, og så deltavarianten v ren og sommeren 2021.

De raske genetiske endringene beror på en rekke forutsetninger. Først må genetisk diversitet oppstå; så må viruset kunne tåle stadige mutasjoner uten å miste essensiell funksjonsevne; det må være mekanismer som favoriserer at noen genetiske varianter lykkes bedre enn andre, enten ved at de har bedre biologiske egenskaper, eller ved slump, og det må finnes veier for global spredning av suksessvarianter.

Sannsynlige drivere av virusets raske evolusjon i pandemiens første år og måneder omfatter blant annet behovet for å tilpasse seg en ny vertsorganisme, hurtig ekspansjon i en stor populasjon sammen med genetiske flaskehals, og fordeler ved antigene endringer i møte med framvoksende immunitet i individ og populasjon. I pandemiens første år var nok endringer som økte virusets spredningsevne en vesentlig drivkraft, etter hvert har endringer som unnviker immunitet mot tidligere varianter blitt mer og mer viktig.

Noen bestemte mutasjonsm nstre har vist seg å oppstå flere ganger og fremstår som suksessoppskrifter for viruset. Blant disse er endringer i spikeproteinet som modifiserer binding til celler, evne til å komme inn i celler, samt mutasjoner i to områder på proteinet (reseptorbindende domene og et «supersite» i N-terminalt domene) hvor mange antistoffer typisk binder. Det sistnevnte øker evnen til å unnvike immunitet vi har oppnådd etter smitte med tidligere virusvarianter eller vaksinasjon.

Hva vil framtiden bringe? Følgende faktorer kan bli bestemmende for virusets og v r framtid sammen: Hvis viruset etter hvert støter på grenser for sin genetiske variasjon der viruset ikke kan utvikle seg videre uten tap av spredningsevne, vil oppnådd immunitet trolig beskytte i lengre tid og covid-19 sykdomsbyrden etter hvert minske. Hvis evolusjonen gir oss flere og flere varianter å forholde oss til samtidig, vil vi kanskje m tte lage multivalente vaksiner. Alternativt, hvis nye varianter fortsetter å erstatte de gamle slik vi har sett bekymringsvariantene gjøre det siste året, ender vi kanskje opp med å måtte oppdatere vaksinene jevnlig slik det gjøres for influensa. Videre vet vi ikke om viruset bli enda mer smittsomt, eller om viruset vil bli mer eller mindre sykdomsfremkallende. Historisk sett har mange nye smittestoffer utviklet seg til å gi mildere sykdom. Dette gir håp, men vi kjenner ikke godt til mekanismene og forutsetningene for en slik utvikling og kan derfor ikke ta for gitt at dette vil skje.

Kan ny vaksineteknologi gjøre oss bedre rustet til å bekjempe viruspandemier?

Gunnveig Gr deland, *seniorforsker, UiO og OUS*

Med tilfeldige mellomrom har det i vår historie oppstått ulike viruspandemier som har forårsaket lidelse i befolkningen. Verdens helseorganisasjon driver kontinuerlig overvåkning av virus som kan inneha et potensiale for å forårsake fremtidige pandemier. Hensikten er å forsøke å være forberedt, men både utbruddet av svineinfluensapandemien i 2009 og SARS-CoV-2 i slutten av 2019 har vist hvor vanskelig det er å forutsi fremtiden. Ved begge tidspunkt var vi forberedt på andre virus. Det sagt, så ble koronavirus vurdert i forbindelse med en rangering av hvilke virus vi burde prioritere vaksineutvikling mot i 2018, men nådde altså ikke opp. Dette sier først og fremst noe om hvor mange virus som har et potensiale for å forårsake store helseutfordringer i fremtiden, og at det er vanskelig å vurdere hvilket virus som kommer før det faktisk er her.

Vaksineutvikling mot virus har typisk som hovedformål å lage vaksiner som kan danne nøytraliserende antistoffer. Dette er den eneste formen for immunitet som fysisk kan hindre virus fra å trenge inn i cellene v re, og gir derfor veldig effektiv beskyttelse. Nøytraliserende antistoffer binder typisk proteiner på overflaten av et virus (f.eks. Spike på koronavirus, hemagglutinin for influensa, eller glykoproteinet på Ebolaviruset), og ofte på eller n r den regionen som har evnen til å binde cellene v re for igangsettelse av inntrengning.

En utfordring for vaksineutvikling er de mutasjonene som oppstår i virus når det formerer seg. Når disse oppstår i det området der nøytraliserende antistoffer binder, vil effekten av denne immunresponsen reduseres. De virusene som har pandemisk potensiale, er ofte virus med RNA som arvemateriale, og som derfor har et økt potensiale for mutasjoner. Dersom vi var i stand til å forutsi hvilket virus som med høy sannsynlighet ville forårsake neste pandemi, ville det likevel være nærmest umulig å forutsi hvilken variant av dette som ville komme.

For vaksineutvikling impliserer uforutsigbarheten at vi må være forberedt på en rask respons. Det betyr at vi må ha tilgjengelig vaksintyper som kan utvikles og produseres svært raskt slik at de kan rulles ut i befolkningen helst i forkant av smittespredning. Under den pågående SARS-CoV-2 pandemien har vi for første gang fått godkjent vaksiner som i fremtiden kan nå et mål om vaksinerings innen 4 måneder etter at viruset først ble identifisert. Både DNA og mRNA er vaksineformater som kan oppfylle dette kravet til hurtighet. Vi er dermed langt bedre rustet enn vi har vært tidligere når det gjelder å bekjempe viruspandemier.

Et av de mest kritiske punktene for vaksineutvikling er å sette inn riktig antigen i vaksinen. Det har fungert veldig fint med overflateproteinene for både koronavirus, influensa og Ebola, men det betyr ikke at dette valget vil være like effektivt mot Virus X. Vi trenger dermed også mer grunnforskning fremover på samspillet mellom immunsystemet v rt og ulike virus, slik at vi etter hvert kan bli enda bedre på å forutsi hvilken type immunrespons som vil være mest relevant i møte med et nytt virus. Kanskje vi da også kan utvikle gode vaksiner med potensiale for bred beskyttelse mot mange virusvarianter? I så fall vil det bli mulig å begynne å tenke på produksjon av vaksiner som kan ligge klar den dagen et virus med pandemisk potensiale kommer.

Sammenhengen mellom sosiale forhold, smitterisiko og alvorlighetsgrad ved pandemier som COVID-19

Espen Bjertness, professor, Avdeling for samfunnsmedisin og global helse, UiO

Primærstudier viser motstridende funn når det gjelder sammenhengen mellom sosioøkonomisk status (SES) og pandemiers spredning og alvorlighetsgrad. Hensikten er å belyse sammenhengen ved å gjennomgå systematiske oversiktsartikler og metaanalyser, og utvalgte primærstudier, etter søk i PubMed, Epistemonikos og Cochrane. Vi stiller spørsmålet om sammenhengen mellom SES og pandemiers spredning varierer med tidsforløpet av pandemiene? Slik kunnskap vil være til nytte ved forberedelser til fremtidige pandemier.

Sammenheng mellom lav SES og pandemiers spredning og alvorlighetsgrad kan blant annet skyldes boforhold, yrke, økonomiske problemer, eller ko-morbiditet. Imidlertid kan man tenke seg at høy SES driver pandemispredning i tidlige faser, spesielt f r spredningsforebyggende tiltak er på plass. Det kan forklares med at personer med høy SES, sammenlignet med lav SES, har større geografisk mobilitet og sosial aktivitet. Når et virus enn  ikke er utbredt, bestemmer mangfoldet av sosiale kontakter sannsynligheten for infeksjon.

I en systematisk oversiktsartikkel med metaanalyse av Mamelund og medarbeidere [1] finner forfatterne 1,4 ganger høyere odds for sykelighet og død under spanskesyken og svineinfluensa-pandemien for de med lav SES sammenlignet med høy SES. Berkessel og medarbeidere [2] finner imidlertid at effekten av SES på mortalitet under spanskesyken varierer med tidsforløpet. Høy SES, sammenlignet med lav SES, var forbundet med en høyere risiko for død i den første fasen av pandemien. Rundt dag 55 av pandemien snudde effekten, slik at høy SES var assosiert med lavere risiko for død.

I en ‘rapid review’ av Upshaw og medarbeidere [3] av SES og SARS-CoV-2 smitte og alvorlighetsgrad ble det funnet sammenheng mellom sosioøkonomisk deprivasjon og forekomst av COVID-19 og påfølgende sykehusinnleggelse. Forfatterne fant begrenset bevis for sammenheng med andre viktige faktorer som yrke, utdanning, boligstatus og matsikkerhet. I studien av Berkessel og medarbeidere [2] av daglig kumulativ infeksjonsrate av SARS-CoV-2 som funksjon av tid og median inntekt i USA, Tyskland og England, fant forfatterne en initialt raskere økning i COVID-19 tilfeller i områder med høy SES sammenlignet med lav SES. I USA og England endret smittebelastningen seg etter dag 70-80 etter starten av pandemien til å ramme områder med lav SES i større grad enn høy SES. I Tyskland gikk beregningene frem til dag 60, og smitem nstret viste en markert overvekt av smittebelastning i områder med høy SES.

I en rapport fra Folkehelseinstituttet [4] for perioden 15.6.2020 – 31.3.2021 fant man endring i estimater for SARS-CoV-2 smitte og sykehusinnleggelser etter justering for alder, kjønn og bostedskommune, men ytterligere justering for medisinske risikofaktorer, utdanning og inntekt endret ikke estimatene i vesentlig grad. Det indikerer at SES ikke har sammenheng med smitterisiko eller sykehusinnleggelser i denne 290-dagers perioden.

Konklusjon: Sammenhengen mellom sosioøkonomisk status (SES) og SARS-CoV-2 smitte varierer trolig i ulike faser av pandemien. Angående spanskesyken og svineinfluensa er det i metaanalyser funnet sammenheng mellom lav SES og smittespredning eller sykehusinnleggelse. Det er behov for systematisk litteraturgjennomgang (med metaanalyser) for å fastslå størrelsen på eventuelle effekter og prediktiv nytte av sosioøkonomiske faktorer relatert til forekomst og utfall av COVID-19. Analysene må ta for seg ulike tidsperioder i pandemiene, skille mellom den initiale fasen og senere faser, og trolig ulike bølger av pandemiene.

Referanser

1. Mamelund SE, Shelley-Egan C, Rogeberg O. The association between socioeconomic status and pandemic influenza: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(9):e0244346. Published 2021 Sep 7. doi:10.1371/journal.pone.0244346
2. Berkessel JB, Ebert T, Gebauer JE, Jonsson T, Oishi S. Pandemics Initially Spread Among People of Higher (Not Lower) Social Status: Evidence From COVID-19 and the Spanish Flu. *Social Psychological and Personality Science*. September 2021. doi:10.1177/19485506211039990
3. Upshaw TL, Brown C, Smith R, Perri M, Ziegler C, Pinto AD. Social determinants of COVID-19 incidence and outcomes: A rapid review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248336. Published 2021 Mar 31. doi:10.1371/journal.pone.0248336
4. Indseth T, Elgersma IH, Strand BH, Telle K, Labberton AS, Arnesen T, Nyg rd KM, God y A. COVID-19 blant personer født utenfor Norge, justert for yrke, trangboddhet, medisinsk risikogruppe, utdanning og inntekt [Covid-19 among persons born outside Norway, adjusted for occupation, Household crowding, medical risk group, education and income, Report 2021], Rapport 2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021

Ernæring som nøkkel til global robusthet mot pandemier

Bryndis Eva Birgisdottir, professor, *Enhet for ernæringsforskning, Fakultet for matvitenskap og ernæring, Islands Universitet og Landspitali Universitetssykehus, Island*

Uten tilstrekkelig tilgang til mat hos individer med dårlig ernæringsstatus, svekkes effekten av vaksiner. Vi har det første hint av bevis for viktigheten av ernæring, selv om matens kraft ofte ikke blir tatt på alvor nok i velstående land. Hvert måltid bringer tusenvis av forskjellige stoffer inn i kroppen og disse påvirker tusenvis av ulike biologiske prosesser på cellulært og subcellul rt nivå. Forskere begynner nå å forstå universet av betydningen av mat for kroppens biologiske aktivitet. I kampen mot pandemien er immunsystemet svært sentralt. Vitenskapelige fremskritt har brakt med seg en større forståelse av gener og sammenkoblingen av immunsystemet og ernæringsstatus, inkludert energimetabolisme og tarmmikrobiota. Imidlertid gjenstår det fortsatt mange gåter, og det er akutt behov for omfattende studier. Gitt ern ringens natur, er det klart at både reduksjonistiske og helhetlige vitenskapelige tilnærminger er nødvendige, at man ser på det samme forskningsspørsmålet fra mange forskjellige vinkler. Betydningen av mat er vanskelig å studere ettersom effekter blir tydelige først etter lengre tid, og maten er sammenvevd med andre livsstils- og sosialrelaterte faktorer. Noen parametre er lette å måle, som BMI og blodtrykk, og derfor ofte gitt stor oppmerksomhet. Den nåværende utfordringen er å forstå kompleksiteten i det flerdimensjonale samspillet.

Selv om vi ikke ser hele bildet enn , vet vi at sunn mat av god kvalitet kan være vår første forsvarslinje mot sykdommer, inkludert immunforsvar mot patogene organismer, som understreket av Verdens helseorganisasjon (WHO) og mange andre under pandemien. Imidlertid følger befolkningen generelt ikke de offisielle retningslinjene for næringsrik mat. Det er flere årsaker til dette, og noen av dem er av politisk art. Med tanke på hvor mye vi vet om den ødeleggende effekten av usunn mat på helsen generelt og kreftene som styrer v re valg hver dag, bør regjeringer øke innsatsen for bedre kosthold og ta det mer alvorlig. Et av regjeringens fremste ansvar er å beskytte befolkningen. Optimal beskyttelse gjennom bedre ernæring vil innebære nærmere overvåking av nasjoners og befolkningers ernæringsstatus, med fokus på sårbare grupper gjennom hele livssyklusen, inkludert parametre for immunstatus. De gamle, vanlige fokuspunktene under- og overvekt er dermed bare to av en rekke mange viktige ernæringsrelaterte faktorer å vurdere. Målrettede tiltak for å optimalisere ernæringsstatus i befolkningen, er ikke bare viktig for å øke motstandskraften mot smittsomme sykdommer, men de samme handlingene vil sannsynligvis også øke motstandskraften mot ikke-smittsomme sykdommer. Modige politiske handlinger og finansiering av inspirerende tiltak er nødvendig for å fornye matsystemer til å bli mer bærekraftige og ern ringsbaserte. Kunnskap fra atferdsvitenskap må anvendes for å få til endring av holdninger og adferd fordi mat er nært knyttet til vår kultur og ikke minst følelser. Dette vil inkludere retningslinjer for relevant ern ringsoppl ring gjennom hele skolesystemet med fokus både matsystemet og spisemiljø. Mye avhenger av menneskene selv, men samfunnet bør legge til rette for mer bærekraftig og helsefremmende kosthold.

Vi trenger raskt å vite mer om det avgjørende samspillet mellom kosthold og immunforsvar, men det er klart allerede nå at ernæring er en av nøklene til global motstandskraft både mot nåværende og fremtidige pandemier, og at den kan ha stor betydning for å redusere belastningen på helsevesenet.

Kan sink, selen og vitamin D beskytte mot COVID-19?

Jan Alexander, *prof. dr.med., tidl. fagdirektør Folkehelseinstituttet*

Alder, aldersrelaterte tilstander som diabetes type 2, hypertensjon, koronar hjertesykdom, metabolsk syndrom, og fedme med lavgradig inflammasjon disponerer for et alvorlig forløp av COVID-19 karakterisert av en overaktivering av det medfødte immunapparatet. Mangel på mikronæringsstoffene sink, selen og vitamin D er hyppig hos eldre (1). Disse mikronæringsstoffene har betydning for immunsystemets funksjon og god status kan beskytte mot flere infeksjonssykdommer.

Sinkmangel svekker både humoral og cellemediert immunitet, øker risiko for pneumoni og øker inflammatoriske biomarkører. Tilskudd av sink i populasjoner med nedsatt sinkstatus reduserer varighet og bedrer utfall av spedbarnsdiar er og flere bakterie- og virusinfeksjoner, bl.a. hepatitt C.  kt intracellulært sink hemmer virus replikasjon av SARS-CoV2. Sink og COVID-19 er lite studert. En RCT viste ingen effekt av sink på sykdomsvarighet hos ikke-innlagte COVID pasienter, mens en annen viste raskere tilbakekomst av smaks- og luktesans hos dem som fikk sinktilskudd.

Inntaket av selen er lavt i Europa pga. lavt nivå i jordsmonnet. I Norge har økt selvforsyningsgrad med korn (og mindre import av selenrik hvete) redusert selenniv et i befolkningen. Selen forekommer som selenocystein i 25 selenoproteiner hvorav en rekke deltar i reguleringen av redoks-nivået i kroppen. Svikt i antioksidantforsvaret øker inflammatoriske responser både med og uten infeksjon.

Selentilskudd blant eldre svensker med en lav selenstatus viste seg å redusere nivået av inflammasjonsmarkører inklusive nivået av biomarkøren D-dimer – en kjent risikofaktor for utvikling av alvorlig COVID-19 forløp. Selen bidrar til et funksjonelt immunsystem og beskytter mot virusinfeksjoner og kan øke immunresponsen ved vaksinasjon. To økologiske studier fra Kina viste at tilfriskningsraten og mortalitet blant COVID-19 pasienter fra ulike områder var assosiert med selenstatus i populasjonen fra samme område. En liten studie fra Tyskland viste at overlevende COVID-19 pasienter hadde høyere selenstatus enn de som døde. SARS-CoV2 M(pro) protease som er viktig for virusreplikasjonen, viser seg å interagere med selenenzymet glutationperoksidase1 i vertscellen. SARS-CoV2 og andre virus kan forstyrre syntesen av selenproteiner i vertscellen. Selenmangel og økt oksidativt stress øker mutasjonshyppigheten i virusets RNA-genom. Coxsackie 3B virus og andre RNA-virus kan ved selenmangel i verten mutere til mer virulente varianter.

Lav vitamin D-status er assosiert med et høyt nivå av inflammasjonsbiomark rer, økt risiko for luftveissykdommer hos eldre, «acute respiratory distress syndrome, ARDS». Vitamin D kan også hemme replikasjon av virus (RSV og RV) i luftveiseepitel via interferon, antiviralt protein og andre immunmedierte antivirale mekanismer. Det foreligger en rekke observasjonsstudier som i metaanalyser viser at lav vitamin D-status er assosiert med økt mottakelighet, økt risiko for alvorlig forløp og økt dødelighet av COVID-19. En RCT viser ikke effekt av høydose vitamin D hos COVID 19 pasienter på mortalitet. En liten RCT viste redusert risiko for å bli innlagt på intensivavdeling.

Det er liten evidens for at sink beskytter mot COVID-19.  kologiske studier viser at selen kan beskytte mot et alvorlig forløp av sykdommen, mens en rekke observasjonsstudier tyder på at god vitamin D status både reduserer mottakelighet og er gunstig for forløpet. Det er grunn til å tro at en god status f r smitte er av betydning.

Referanse

1. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020;12:2358.

Hva kan kunnskap om f ring og stell av husdyr bidra med i forebygging av sykdom hos mennesker ved pandemier?

Aksel Bernhoft, *veterinær toksikolog, ansvarlig for f rtrygghet, seniorforsker, Veterinærinstituttet*

Norsk dyrehelse er i verdenstoppen med fravær av mange alvorlige sykdommer som rundt i verden skaper store problemer for dyrevelferden og produksjonens bærekraft og  konomi. Forekomsten av antibiotikaresistente bakterier i norsk husdyrproduksjon er den laveste i verden, noe som har sammenheng med lite bruk av antibakterielle midler til dyr i Norge. God helse har sammenheng med riktig f ring og godt stell.

De fleste norske husdyr har bra velferd, og husdyn ringen jobber med å legge til rette for dette. Det er fortsatt relativt små enheter som er en forutsetning for god kontakt mellom dyr og mennesker, og dyra kan utfolde seg naturlig. God dyrevelferd innebærer frihet fra sykdom, skade, ubehag, frykt og stress, frihet til å utøve normal adferd, og frihet fra sult, tørst og feilernæring. Alt dette henger sammen. De fleste bønder og andre som håndterer dyr, vet at det er viktig å forebygge unødvendig stress hos dyra, og de vet hvordan de skal gjøre det. Både husdyr, ville dyr og mennesker opplever stress og har iboende og induserbare mekanismer for å takle det. Men det er grenser for hvor mye man tåler, og grensene er individuelle. Det er grunn til å spørre om menneskers velferd har vært tilstrekkelig ivaretatt under koronapandemien, selv om det har vært miljøer som har hatt oppmerksomhet på dette. Allerede uken etter at utbruddet startet i Norge medio mars 2020, kom det et dokument fra Nasjonalt kunnskapssenter om vold og traumatisk stress om psykososiale konsekvenser av koronapandemien for barn, unge og voksne. Gjennom hele pandemien har nyhetene v rt fulle av informasjon om det farlige viruset. Myndighetene har fremstilt situasjonen som dramatisk, og mange mennesker har vært redde. Senest i september i år, i forbindelse med gjenåpningen av samfunnet, mente helsemyndighetene at flere tusen barn kunne havne på sykehus etter gjenåpningen, en uttalelse barneombudet tok et oppgjør med. Den vanlige bonde og veterinær er opptatt av å gi dyr ro og trygghet; å skåne dyr for unødvendig stress.

Når det gjelder dyras ernæring, vet vi mye om hva som trengs av proteiner, karbohydrater, fett, vitaminer og mineraler. Type f r og sammensetning varierer med dyreart og produksjonsform. Diettene er vitenskapelig basert for å gi dyra optimal helse og god produksjon, noe som henger sammen med bondens  konomi. I tillegg til mange typer av kraftfôr lages tilskuddsfôr til ulike husdyr som f r grovfôr, fordi det ofte er behov for tilskudd av enkelte mineraler og andre næringsstoffer. Eksempelvis gjelder dette mineraler som selen og sink som det er viktig at dyra f r riktig mengde av, bl.a. for å ha et balansert immunforsvar. Man har egentlig like god kunnskap om human ernæring, men her er forholdene mer kompliserte. Folks vaner og kulturer knyttet til mat er *en* side. Men det er mange andre faktorer: At næringene markedsfører billige, usunne produkter; at det å kose seg ofte er synonymt med inntak av stoffer vi ikke har godt av som sukker og andre raske karbohydrater og alkohol; at leger har sterk tiltro til legemidler og samtidig marginal interesse for ernæring; at sunn mat er lavt prioritert på helseinstitusjoner; at det er faglig uenighet mellom ern ringseksperter som gjør folk usikre på hva som er riktig. Eksempel på markedskreftenes rolle er at en normal brusflaske har blitt 6 ganger større de siste 40 årene, og at man ikke kommer til kassen i matbutikker uten å ha passert et hav av godterier. Behovet for ‘kos’ kan også illustreres med vinmonopolenes lange tog foran inngangene, mens man ellers i koronatiden ble oppfordret til å unngå k  og trengsel, og det var forbud mot barnas 17.mai-tog. Sukker forstyrrer kroppens evne til å regulere naturlig blodsukker og tarmens mikrobiota, fremmer betennelser, og kan gi overvekt, karies og kreft. Alkohol fremmer betennelser, kan skade nervesystemet, øke blodtrykket og gi kreft med mer. Slik kos kan dermed bl.a. forstyrre naturlig forsvar mot infeksjoner.

Det er sannsynlig at det ville vært både direkte og indirekte helsefordeler om ernæring hadde hatt en politisk og medisinskfaglig rolle under håndteringen av pandemien.

Betydningen av tilgjengelig matjord for human helse under pandemier

Trine Sogn, *professor, NMBU*; Bal Ram Singh, *professor emeritus, NMBU*

Et argument for opprettholdelse av norsk landbruk generelt og matjord, har vært selvforsyning i beredskaps yemed. I Norge har vi et lovfestet jordvern [1] hvor dyrket og dyrkbar jord vernes.

Hva skjedde så i Norge under pandemien med hensyn på tilgjengelighet av matvarer? I mars 2020 var det noe hamstring av vann og matvarer med lang holdbarhet, men var dette nødvendig? Nei, det ble ingen matmangel i Norge under pandemien. Import/ eksport av matvarer, vareflyten, selv over stengte grenser, fungerte fint. Det har vært noen problemer i norsk landbruk knyttet til mangel på billig arbeidskraft; det manglet jordbær- og salatplukkere, uten at vi forbrukere merket mye til dette. Denne pandemien har ikke støttet opp under behovet for å være selvforsynte med hensyn på matvarer, og bevaring av norsk landbruk og matjord. Så lenge Norge er et rikt land, at vi har evne til å betale det det koster, går det bra.

Hvordan er situasjonen globalt? På verdensmarkedet er prisen på korn i dag 37%, på ris 25%, høyere enn i fjor. Prisene på proteinvekster, soya- og rapsolje har steget enda mer. Den globale matproduksjonen er blitt mindre pga. pandemien. I fattige land har det vært en tragedie [2]. F r covid-19 var 820 millioner mennesker underernært og i tillegg 2 milliarder feilern rt. Under pandemien med sosial isolasjon, tapt inntekt og økte matvarepriser er enda flere blitt under- og feilern rt. Disse mangler økonomi og andre fysiske forutsetninger for egen produksjon. Krisen reduserer også kvaliteten på folks diett. Selv de som kan kjøpe, spiser mer h yprosessert mat med lang holdbarhet siden ferske produkter er blitt mangelvare og er kostbare. Under pandemier knyttet til Ebola- og Marbug-viruset ble det globale tapet av matjord grunnet mangel på bærekraftig agronomisk drift, beregnet til å være på ca. $2 \cdot 10^9$ tonn/år, og en tilhørende reduksjon i bruttonasjonalprodukt på 10% [3].

En gruppe britiske forskere har sett nærmere på hva som skjer dersom vi får en pandemi verre enn covid-19, kombinert med katastrofale følger av klimakrisen, og en alvorlig økonomisk krise. Alle disse er blant truslene mot menneskeheten som kan føre til at verden kollapser. Så langt har vi v rt heldige med at disse tingen ikke har skjedd samtidig. Det er ingen reell grunn til at det ikke kan skje samme år sier professor Aled Jones ved Anglia Ruskin University i Cambridge, England [4]. For å kunne overleve en slik krise, vil et lands evne til å dyrke mat til befolkningen, egen matjord og egenproduksjon v re avgjørende, sammen med evne til å produsere og distribuere elektrisitet.

Så det er ingen tvil; En bærekraftig forvaltning av jordressurser er viktig for å ivareta jordas økosystemfunksjoner, sikre global matforsyning og dermed folks helse [5]. Planter i jord er viktig som mat og f r, men også for å regulere jordklodens klima. Fjernes biomasse fra jorda, må de næringsstoffene plantene tar opp tilbakeføres jorda. Det samme gjelder organisk materiale. Humus i jord representerer en stabil lagring av karbon og gjør jorda til et karbonsluk. God drift gjennom god drenering, unngåelse av jordpakking, kalking og tilpasset gjødsling, hindrer lystgass, klimagassutslipp generelt. For å sikre rent vann og ren mat, og mat med god kvalitet, er det av stor betydning av jord ikke forurenses med plast, tungmetaller og organiske forurensinger. Samfunnet i dag benytter mange stoffer som er uønsket i næringskjeden.

Referanser:

1. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1995-05-12-239>
2. Rattan Lal 2020. Soil science beyond COVID-19. Feature. doi:10.2489/jswc.2020.0408A
3. IPBES (Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services) 2019. The Global Assessment Report on Biodiversity and Ecosystem Services. <https://ipbes.net/global-assessment>.
4. <https://www.theguardian.com/world/2021/jul/28/new-zealand-rated-best-place-to-survive-global-societal-collapse>
5. Rattan Lal et al. 2020: Managing Soils for recovering from the COVID-19 Pandemic. Soil Systems. DOI: 10.3390/soilsystems4030046

Hva kan vi lære av Tsjernobyl- og Fukushima-ulykkene?

Deborah Oughton, *professor CERAD, NMBU*

Når store kriser oppstår, må samfunnet begrense skadevirkningene i lengre tid etter at selve hendelsen er over. Vi har mye å lære av det som ble gjort i årene etter Tsjernobyl- og Fukushima-ulykkene. Denne læringen kan hjelpe oss til å håndtere andre kriser, som COVID.

Indirekte konsekvenser kan slå hardt

Etter atomulykker, blir mange av tiltakene bestemt på basis av stråledoser med et mål om å beskytte helsen. Men tiltakene hadde enorme konsekvenser for menneskene og landområdene som ble rammet, og mange er fortsatt preget. Forflytting fra forurensede områder kan føre til nedbryting av det sosiale nettverket, tap av inntekt, stress-relaterte sykdommer. Det er viktig å tenke på helse som mer en mangel på en sykdom, men et komplett fysisk, psykologisk og sosial velvære.

Kriser gir etiske dilemmaer

For å håndtere en krise, må det innføres en rekke tiltak, regler og prioriteringer som beskytter folkehelsen, hever samfunnsberedskapen og hjelper dem som er direkte eller indirekte rammet. Mye av dette innebærer etiske konflikter og dilemma. Hva vi skal legge vekt på når vi beslutter tiltak: helse eller  konomi? Alle tiltak må bygge på grundig vitenskapelig arbeid, men vitenskap alene er ikke nok her. Vi må ta høyde for usikkerheten og åpent inkludere etiske utfordringer i debatten. Erfaringen etter Tsjernobyl og Fukushima viser at det var spesielt viktig å inkludere lærere, sykepleiere og lokale leger i beslutningstakingen. Ikke bare fordi de ofte er direkte berørt av beslutningene og har relevant kunnskap, men også fordi de er en viktig informasjonskilde som den lokale befolkningen stoler på.

En annen etisk utfordring er forbundet med den teknologiske utviklingen. Etter Fukushima-ulykken har flere apper og andre løsninger blitt utviklet til å måle radioaktivitet. Det har vært en pågående diskusjon om bruk av korona-smittesporings-apper eller vaksinasjonspass. Selv om intensjonene til de som utvikler disse appene er de beste, og gevinstene store om dataene brukes riktig, gjør de teknologiske mulighetene det mulig med mer overvåking og kan føre til et dårligere personvern. Den etiske utfordringen ligger i hva som skjer om dataene misbrukes. Kan de brukes til å diskriminere og er de tilgjengelig for alle?

Ta vare på de mest sårbare

Det er dem som allerede er sårbare som lider mest i krisetider. Etter atomulykken i Tsjernobyl var det de unge, de eldre og de som jobbet med landbruk og fiske og minoritetsmiljøene som slet mest – og fikk mest omtale. Det er viktig lærdom å prioritere arbeidet for de som er sårbare, og ikke utsette dette til senere. Her må myndighetene ha strategier på plass tidlig for at disse gruppene skal håndtere situasjonen best mulig, og   unngå at situasjonen forverrer seg for dem ettersom tiden går. Etter kjernefysiske ulykker har slike tiltak ofte handlet om evakuering av utsatte grupper. Nå under pandemien kan det være snakk om ekstra utsatte i risikogruppene, som må tåle mer isolasjon og ensomhet enn alle andre. Her må vi også sørge for at disse ikke blir utsatt for psykisk stress, stigmatisering eller diskriminering som følge av tiltakene.

Teksten er basert på en artikkel skrevet av Deborah Oughton og Yevgeniya Tomkiv, publisert i forskning.no mai 2021.

Er beredskapen i Norge klar for neste hendelse?

Espen Nakstad, *assisterende helsedirektør, Helsedirektoratet*

Beredskap defineres ofte som det å være forberedt på og kunne gjennomføre konsekvensreduserende tiltak i en kritisk situasjon. Analysearbeid, kompetansebygging, planverk, prosedyrer og fire grunnleggende nasjonale beredskapsprinsipper (ansvars-, n rhets-, likhets- og samvirkeprinsippene) står sentralt i enhver beredskapsorganisasjon.

Da koronaepidemien i Kina spredte seg globalt i februar og mars 2020, var det fortsatt stor usikkerhet knyttet til virusets smittsomhet og sykdomsfremkallende egenskaper. Foreløpige rapporter fra Wuhan tydet på at flertallet av innlagte pasienter var reelt behandlingstrengende, ikke bare isolasjonstrengende. Cirka en av fire innlagte trengte intensivbehandling og forbruket av smittevernutstyr i og utenfor sykehus eskalerte voldsomt. Dette fikk umiddelbart konsekvenser for etterspørselen etter smittevernutstyr – som ble den første store beredskapsutfordringen i pandemien.

Neste utfordring ble strategivalget for hvordan smitten skulle håndteres nasjonalt i de enkelte landene ettersom den første smitteb lgen spredte seg til Europa. For de fleste land stod valget mellom en eliminasjonsstrategi (zero-strategi), en «slå-ned-strategi», en «brems-strategi» eller ingen smittebegrensende tiltak over hodet. Valget av strategi hadde stor betydning for forbruket av materiell, analysekapasitet i laboratoriene og behandlingsskapasitet i helsetjenesten. Etter hvert som pandemien utviklet seg, ble det neste viktige beredskapselementet i de fleste land det *tverrsektorielle samvirket*, ikke minst knyttet til utbruddshåndtering, grensekontroll og drift av samfunnsfunksjoner under pågående smitteverntiltak.

Det mest grunnleggende for pandemihåndteringen kan imidlertid sammenfattes med noen enkle tommefingerregler: 1. vurdering av krisens konsekvenspotensiale, 2. etablering av en mest mulig felles og korrekt situasjonsforståelse, 3. en klar målsetting for krisehåndteringen, 4. kursjustering og evaluering underveis.