

Er vi lei av influensa og pandemi nå?

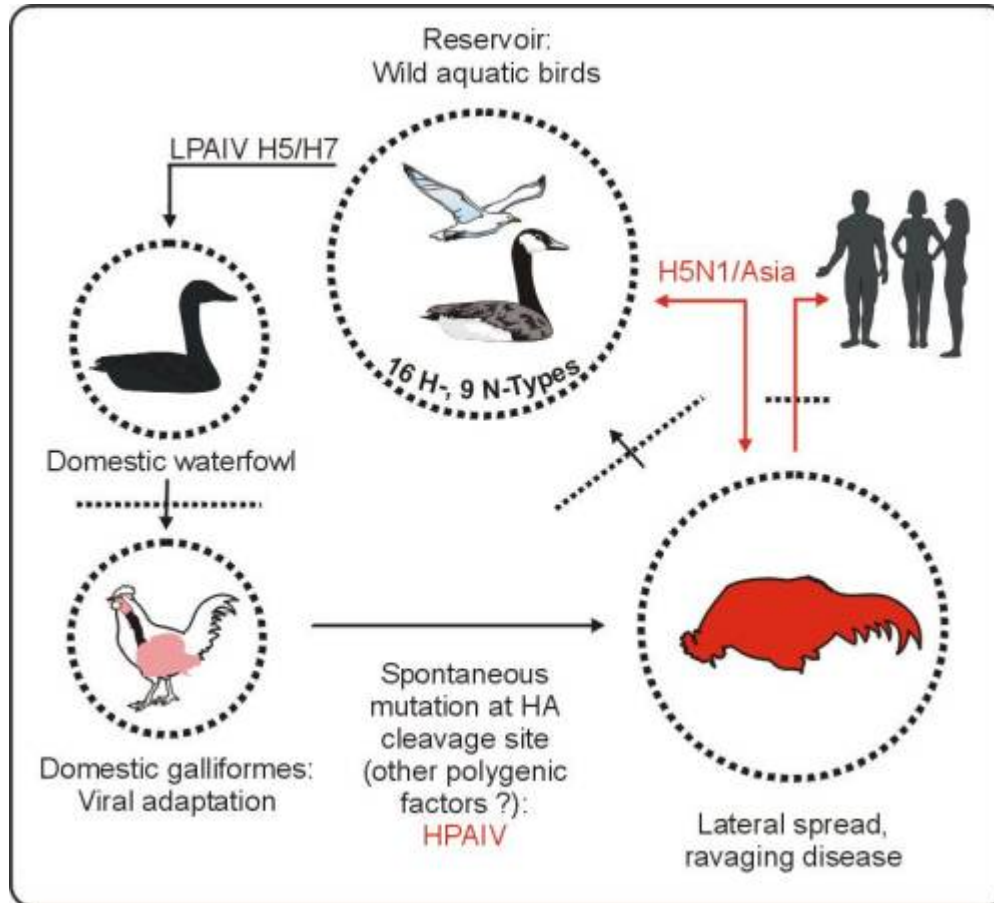
Jan-Erik Berdal

Infeksjons medisinsk avdeling

Ahus

1918

- Hva ?
- Hvordan ?
- Hvorfor ?



Disposisjon

- Om pandemier
- Om viruset
- Om hva vi er bekymret for
- Om hva vi blir syke av
- Om smittemåter
- Om intensiv
- Om Tamiflu
- Om vaksinen

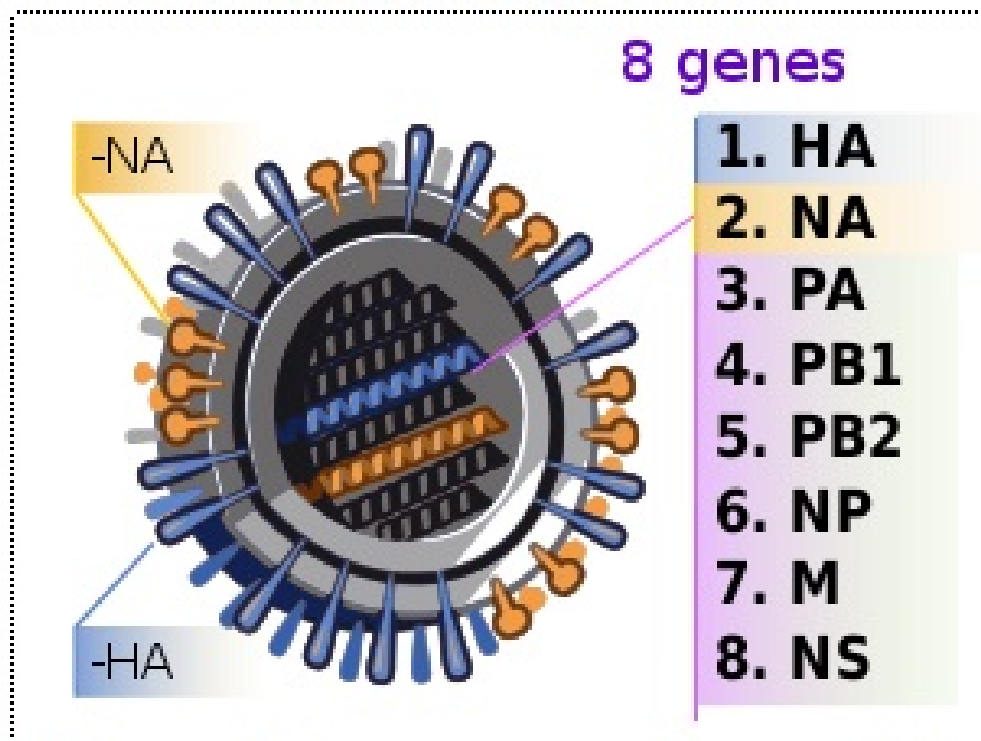
Hvorfor bekymre seg for pandemi ?

- Mange pandemier i historien
 - Fra år 1510 antatt 14 pandemier
 - 1918 H1N1: 50 mill døde
 - 1957 H2N2: 1-2 mill døde
 - 1968 H3N2 : 700 000 døde
 - 1977 H1N1 tilbake "Russer influensa"
- Fra 1997 omfattende sirkulasjon av HPAI H5N1
 - 1968 790 mill kinesere, 5 mill griser, 12 mill kyllinger
 - 2007 1,3 milliarder kinesere 508 mill griser, 13 milliarder kyllinger
- Nå i WHO fase 6 med A(H1N1) potensial ukjent
 - Kanskje noe tidlig "friskmelding", A(H1N1) har mer å gå på:
 - Har potensial for bedre replikasjon: mutasjon i polymerase
 - Har potensiale for bedre adaptasjon til menneske: tap av 2,3 sialinsyre affinitet
 - Bølger, mer eller mindre virulent ???

Pandemisk virus må...

- Være "nytt"
 - Rekombinasjon H_{1-16} , N_{1-9}
- Må kunne replikere i menneske og gi sykdom
- Må kunne spres (effektivt) fra menneske til menneske

Genetic origins of the 2009 swine flu virus[4]



HA	Hemagglutinin	swine (H1)	North America
NA	Neuraminidase	swine (N1)	Europe
PA	Polymerase Acid	avian	North America
PB1	Polymerase Basic Subunit 1, PB1-F2[81]	human	1993 H3N2 strain
PB2	Polymerase Basic subunit 2	avian	North America
NP	Nucleoprotein	swine	North America
M	Matrix protein M1, M2	swine	Eurasia
NS	Non-structural proteins NS1 , NEP	swine	North America

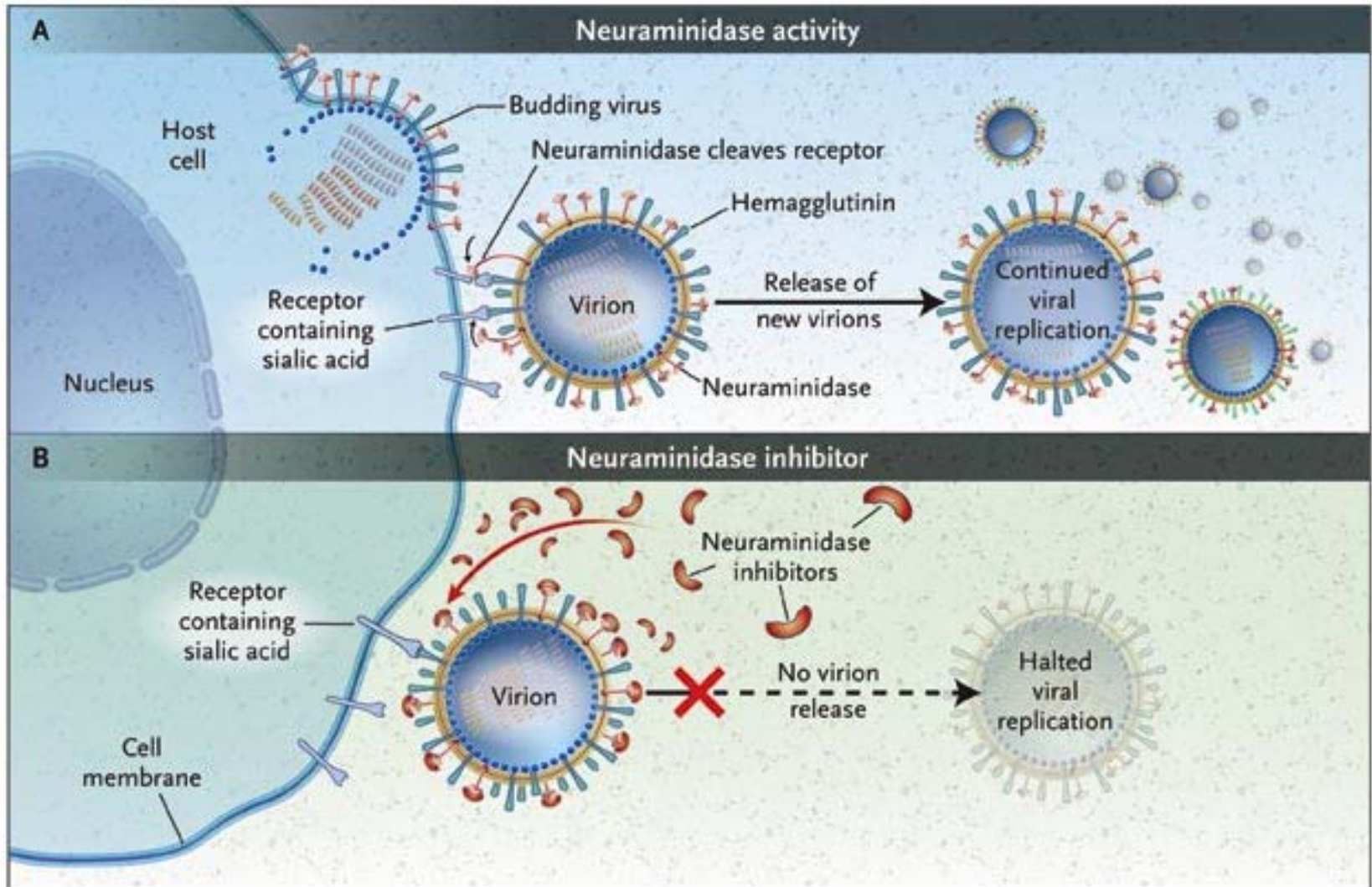
Source: [La fiche d'identité d'un virus inédit](#), Lemonde.fr.

v. d. e

Hemagglutinin

- Glykoprotein H1-H16
- H1, H2, H3 adaptert til menneske
- H5, H7, H9 "hoppet" fra fugl til menneske, ikke effektiv menneske til menneske transmisjon
- Homotrimer (HAO) kløves til HA1 HA2 av vertsprotease (trypsin) i luftveiseepitel
- Binder til sialinsyre på vertcellen

Neuraminidase N1-9



Influenza virus evolusjon

- **Antigen drift**
 - Influenza mangler ”proof reading”
 - Akkumulerer punkt mutasjoner i hemagglutininet
 - Gir tilstrekkelig variasjon i virus til gjentatt infeksjon med samme HN type (Nå H3N2 og H1N1 som sirkulerer)
- **Antigen shift**
 - Rekombinasjon av nye HN gen fra forskjellige virus
 - I en spesies: 1918 pandemien (H1N1)
 - Fra fugl og menneske i annet dyr (gris) 1957 (H2N2), 1968 (H3N2)

Om hva vi er bekymret for

Hva gjør influenza viruset farlig?

- Distinkt sett m/basiske aminosyrer i HA kløvningssete, HA kløves i endosomer ferdig infeksiosøst virus frigjøres, replikasjon i alle organer
- NS1: glutamin til aspartat i pos 92 → kraftig økt proinflammatorisk respons "cytokin storm"
- RNA polymerase gen mutasjon, replikasjon x 100-1000 mer effektiv
- Dose-respons forhold
- Co-patogenisitet virus/bakterier (pneumokokker/gule stafylokokker)

Om hva vi blir syke av

- Primær influensapneumoni
 - Sjelden men med mange syke økt absolutt tall
 - Influenta utløst ARDS
- Sekundær bakteriell pneumoni
 - Hovedproblemet i 1918 ?
 - Co-patogenisitet virus/bakterier?
- Reduserte fysiologiske reserver
 - KOLS
 - Hjertesvikt

Om smittemåter

- Kontakt
- Dråpe
- Luft

Om intensiv 1

- **Andel av innlagte som trenger intensivbehandling**
- *Planscenarioet av 29.7.2009: 20 % (10 - 30)*
- De fleste land melder at mellom 10 og 20 % av de innlagte må overføres til intensivavdeling. Erfaringene fra New Zealand er 12 %. Vi synes det er rimelig å planlegge for øvre del av spennet, og begrunner dette med at vi antar en lavere andel innleggelseser enn andre lands planscenarier.

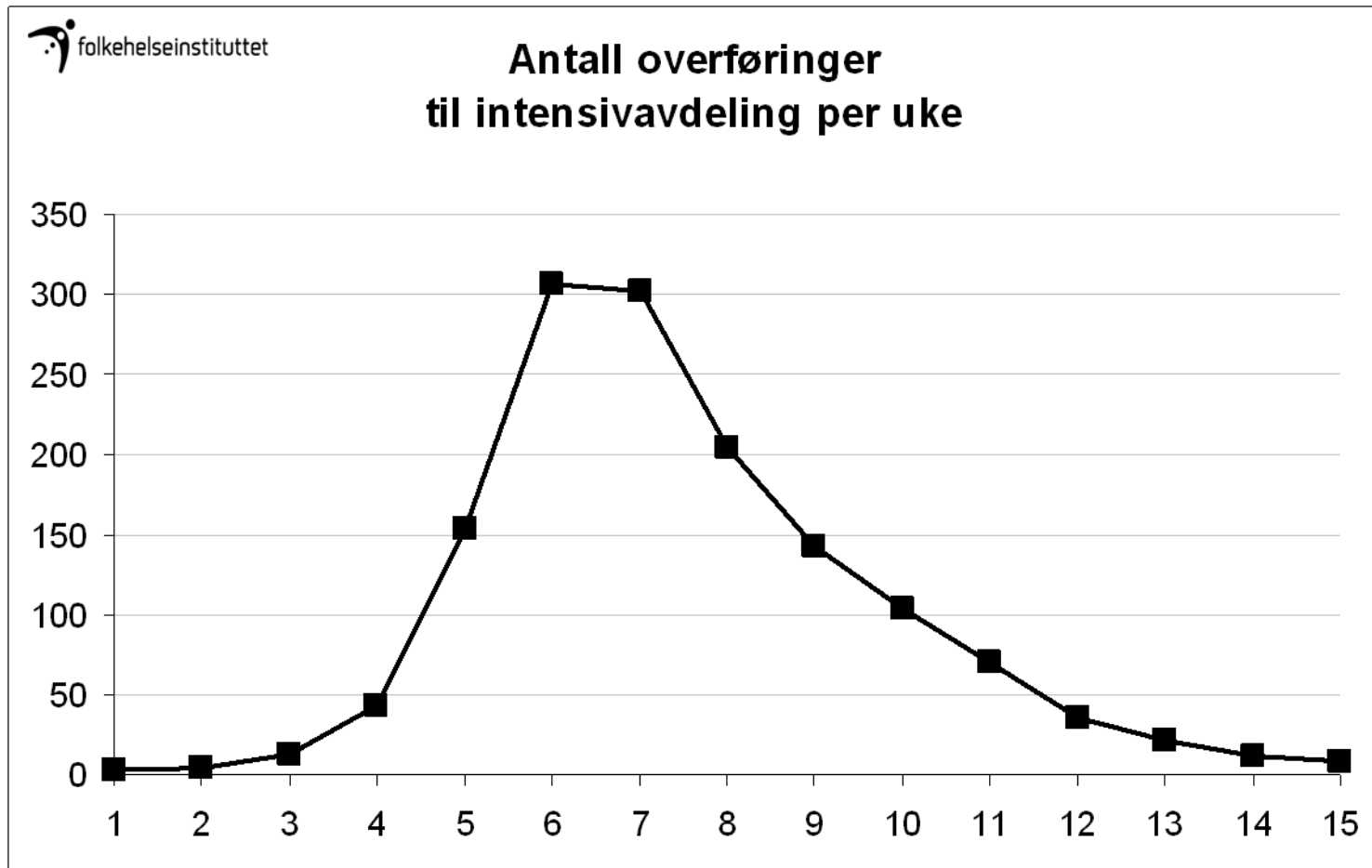
Om intensiv 2

- Mange som har behov for ventilasjonsstøtte, har vist seg å bli liggende i mange uker. Andre har kunnet skrives ut fra intensivavdeling etter bare få dager. Dette stemmer med de sparsomme norske erfaringene også. Vi tror det er rimelig å planlegge for et gjennomsnitt på et par uker.

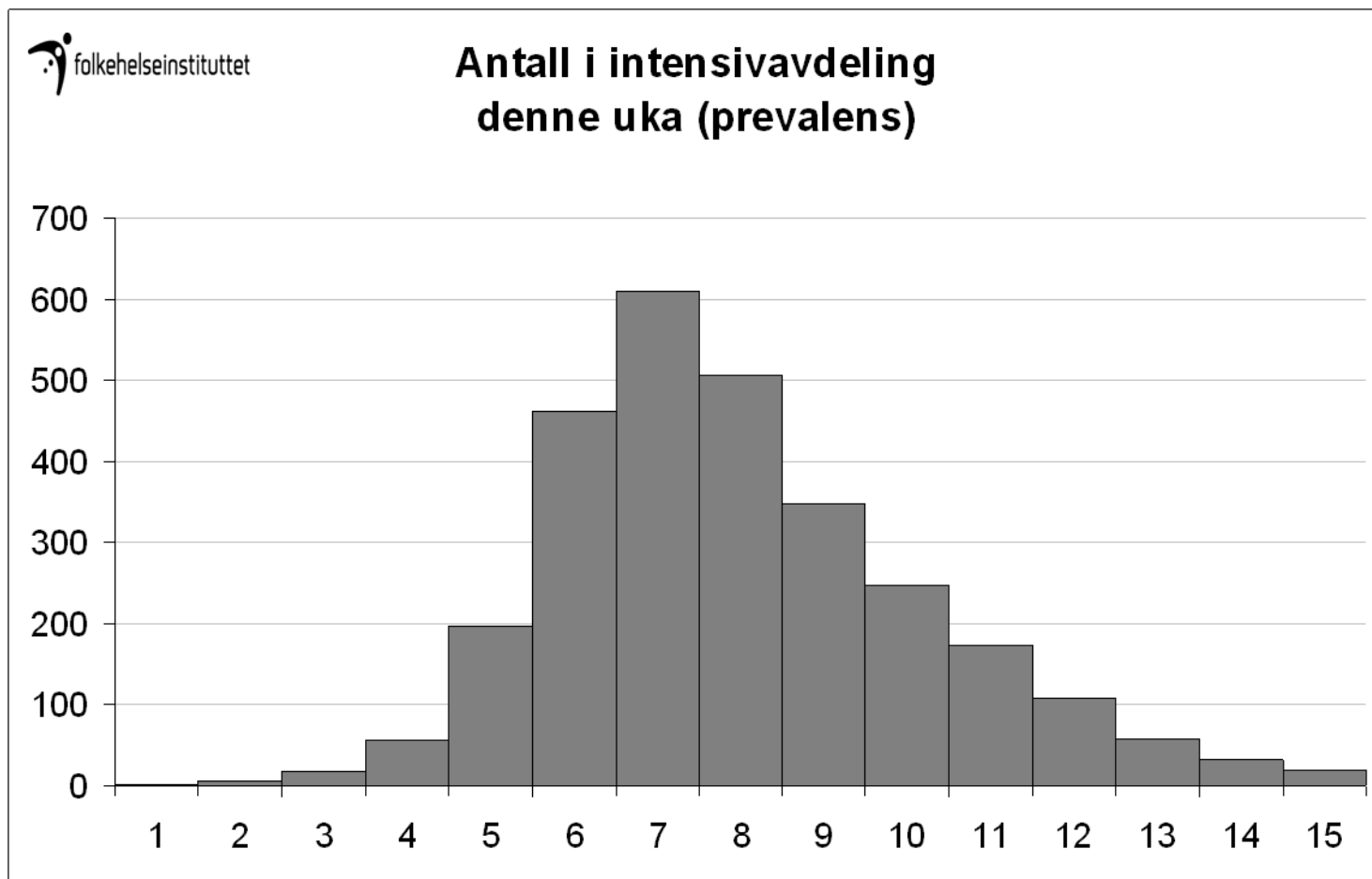
Om intensiv 3

- **Overføring til intensivavdeling**
- I planscenariet er det 1400 overføringer til intensivavdelinger under pandemien denne høsten.
- De to verste ukene er det rundt 300 nye overføringer per uke. I den verste uka er det 600 samtidig innlagte i intensivavdelinger
- Tilsvarende 15 og 30 per 100 000 innbyggere

Om intensiv 4



Om intensiv 5



Om Tamiflu

- Neuraminidase hemmer
- Hindrer viruset i å forlate infiserte celler
- Best effekt innen 12 timer
- Ingen effekt etter 48 timer
- Effektivt profylaktisk
- Utsatt for resistensutvikling

Om vaksinen 1

- *Aktivt stoff:* Inaktivert (ikke-levende) influensavirus, dyrket på egg. 3,8 µg virusantigener (hemagglutinin) per dose.
- *Adjuvans*:* AS03, som består av skvalen (10,7 mg), DL-alfa-tokoferol (vitamin E) 11,9 mg og en emulgator (polysorbat 80). Skvalen er en biokompatibel substans (olje) som finnes i alle planter og dyr og som utvinnes fra hailever. AS03-adjuvansen har form som en "olje-i-vann-emulsjon".
- *Konserveringsmiddel:* Tiomersal 5 µg. Dette er en kvikksølvforbindelse som man har lang erfaring med i vaksinesammenheng. Konserveringsmiddel er nødvendig i pandemivaksinen fordi den leveres i 10-dosepakninger og forurensning må unngås.

Om vaksinen 2

- **Godkjenning av vaksinen, dokumentasjon**
- Det ventes at pandemivaksinen Pandemrix (H1N1) vil bli godkjent av EMEA og Statens legemiddelverk medio oktober 2009. Godkjenningen vil være basert på det såkalte modellvaksinekonseptet. Dette innebærer at pandemivaksinen i utgangspunktet er dokumentert med en annen stamme av influensavirus med potensial til å gi pandemi (H5N1). For vaksine mot ny influensa A (H1N1) benyttes samme formulering og produksjonsprosess som for modellvaksinen, bortsett fra at virusstammen er skiftet ut. For raskt å kunne ta i bruk pandemivaksinen gir regelverket mulighet for å godkjenne vaksinen med den nye A(H1N1)-virusstammen når kvaliteten er tilfredsstillende dokumentert (produksjonsprosessen og kontrollanalyser). Produsenten forplikter seg til å gjennomføre kliniske studier i etterkant av godkjenningen.

Om vaksinen 3

- Prioriteringsrekkefølge
 - Samtidig vaksinasjon av risikogrupper
 - Og nøkkelpersonal i helsevesenet:
 - Intensiv personal
- Vil være frivillig

Takk for oppmerksomheten

Spørsmål?