
Vaccinering – vad nytt?

ILKKA JULKUNEN OCH HANNA NOHYNEK

Vaccinationer är det effektivaste sättet att förebygga infektionssjukdomar. Det första vaccinet i allmän användning, kokoppsvaccinet som skyddade mot smittkoppor, utvecklades redan för mer än 200 år sedan. Det moderna utvecklingsarbetet för vacciner började på 1900-talet när nya sjukdomsalstrande bakterier identifierades och forskarna lyckades odla virus i cellodlingar. Vi har för närvarande effektiva vacciner mot bakteriepatogenerna kikhosta, difteri, tetanus, hemofilus och pneumokocker samt mot polio-, mässlings-, röda hund-, parotit- och papillomvirus. Det nationella vaccinationsprogrammet har väsentligt minskat förekomsten av dessa allvarliga sjukdomar. Det finns också nya vacciner som väntar på att tas med i programmet, bland annat mot varicella, meningit, hepatit A och B samt förbättrade influensavirusvacciner. Arbetet med att ta fram vacciner mot särskilt farliga virus som fågelinfluensavirus, coronaviruset MERS och ebolaviruset har framskridit snabbt. I denna översikt belyser vi situationen inom vaccinutvecklingen med tonvikt på dessa farliga virussjukdomar.

Vacciner förekom redan före vår tideräkning, men vaccinutvecklingen enligt västerländska medicinska principer anses ha börjat med läkaren Edward Jenner som år 1796 gjorde prover med exponering för kokoppor och rapporterade om dem (1). Sedan dess har vaccinutvecklingen gått snabbt framåt i och med att nya bakterier och virus har upptäckts och man har lärt sig förstå hur de orsakar sjukdomar (Figur 1). I dag finns det tiotals bakterie- och virusvacciner på marknaden i västländerna

och ännu flera preparat som kombinerar enskilda antigener. Vaccinerna i Finlands nationella vaccinationsprogram skyddar mot 12 olika patogener och under 2000-talet har programmet utvecklats mycket snabbt (Tabell I). Nya registrerade vacciner ökar trycket på att få programmet utvidgat. Med hänvisning till det dåliga ekonomiska läget har de politiska beslutsfattarna dock inte förhållit sig positiva till nya vacciner de senaste åren. Det har inte gått att få med vattkoppsvaccination eller att utvidga de geografiska områden där vaccin mot fästingburen encefalit ges, trots att noggranna ekonomiska analyser baserade på bästa tillgängliga data visar att vaccineringar skulle vara kostnadseffektiva (2, 3).

Moderniseringar har trots allt gjorts. Från och med hösten 2015 får studerande inom hälso- och socialvården B-hepatitvaccination på statens bekostnad. Finland kommer alltså antligen att genomföra det EU-direktiv som vi har undertecknat. Det finns också nyheter för småbarn: föräldrarna kan nu välja levande attenuerat influensavaccin som ges som nässprej för sina tvååringar i stället för vaccin som injiceras. Det är lätt att ge vaccinet och verkningsmekanismen gör att det är effektivare än det inaktiverade influensavaccin som har använts sedan 1970-talet (4).

Vilka förväntningar väcker nyheter om vacciner och ändringar i det nationella programmet hos finländarna? Det är naturligtvis önskvärt att vacciner som länge har stått i kö tas med i programmet. Man överväger om två

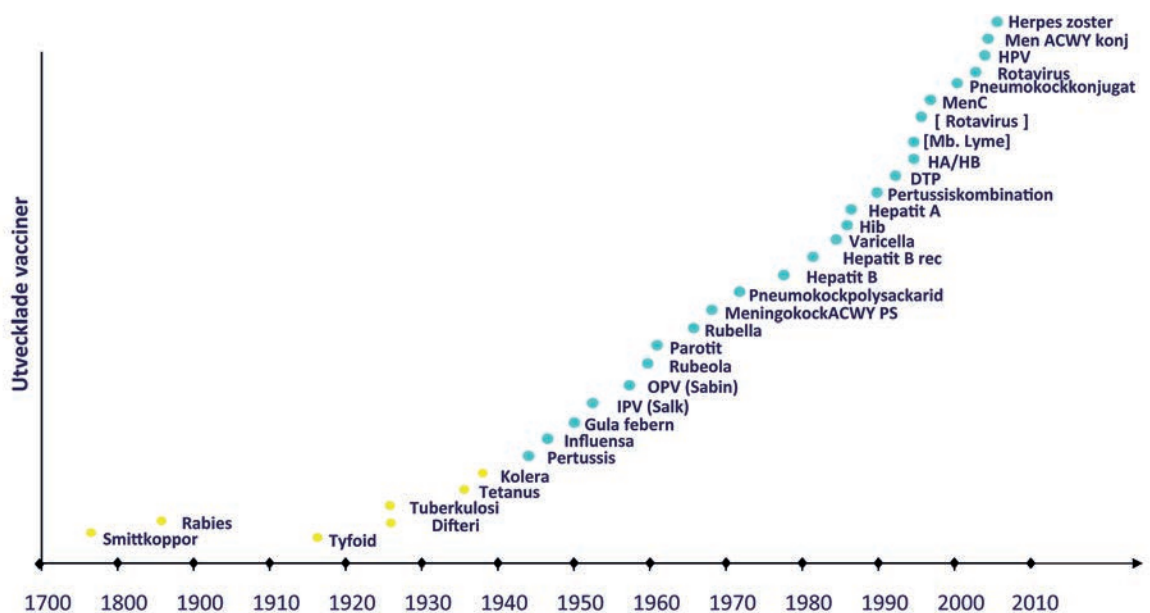
SKRIBENTERNA

Ilkka Julkunen, är professor i virologi vid Åbo universitet och forskningsprofessor vid Institutet för hälsa och välfärd. Hans forskningsintresse gäller i synnerhet influensa-, MERS- och ebolavirus, närmare bestämt egenskaper, diagnostik, deras vacciner och inverkan på kroppens naturliga immunsvär.

Hanna Nohynek, MD har specialkompetens i internationell hälso- och sjukvård (FLS) och är Fellow of Travel Medicine (RSTMG). Hon är överläkare vid Institutet för hälsa och välfärd med ansvarsområdet utveckling av vaccinationsprogrammet och vaccinsäkerhet. Hennes forskningsintresse gäller sjukdomsburden i fattiga länder, pneumokocker, kliniska vaccinprövningar och frågor angående vaccinsäkerhet.

Tabell I. Förändringar i det nationella vaccinationsprogrammet sedan början av 2000-talet. Rött betecknar expertbedömning som utföll negativt och vaccinet rekommenderades inte för upptagning i programmet eller alternativt minskades antalet målgrupper. Svart betyder att programmet har utvidgats. Violettt betyder att experter och THL har kommit med en rekommendation, men inget positivt ändringsförslag har godkänts i statens budgetförhandlingar.

År	Vaccin	Målgrupp	Viktigaste faktor som lett till förändring
2001	Pneumokockkonjugat	Småbarn	Med ett program omfattande 4 doser är den ekonomiska insatsen för stor i förhållande till nyttan ur hälso-och sjukvårdens synvinkel
2002	Influensa	65 år och äldre	Stor sjukdomsbörda
2003	Cellfritt kikhostavaccin	Småbarn och 6 år fyllda	Sjukdomsbördan – incidensen av kikhosta har klart ökat
	Injicerad polio	Antalet doser för barn minskades	Antikropps-nivån god, minskad global sjukdomsbörda
2005	DTaP-HiB-IPV	Barn	Folkhälsoinstitutet slutade tillverka helcellsvaccin mot kikhostavaccin
2006	BCG	Nu endast till barn i riskgrupperna	Ökade biverkningar av vaccination, minskad sjukdomsbörda av tbc
2007	Influensa	Barn i åldern 6–35 mån	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar
2009	Rotavirus	Småbarn	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar
2009	AH1N1 med adjuvans	Alla	Pandemihot, sjukdomsbördan. (Obs! hör inte till det nationella programmet)
2010	Pneumokockkonjugat	Småbarn	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar med 3 doser och med beaktande av gruppimmuniteten
2010	Vattkoppor	Barn	Risken för eventuellt ökad herpes zoster hos äldre
2010	Influensa	Gravida, hälso- och sjukvårdspersonal som sköter riskpatienter	Sjukdomsbördan, gruppimmunitet
2011	Influensa	Anställda inom hälso- och socialvård	Sjukdomsbördan, gruppimmunitet
2012	Influensa	Riskpatienters närmaste krets, beväringar	Sjukdomsbördan, gruppimmunitet
2012	Vattkoppor*	Barn i åldern ett och sex år	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar, ingen ny alarmerande information om säkerheten
2013	Fästingburen encefalit*	Personer som rör sig i naturen i trakterna kring Simo och Pargas	Ökande sjukdomsbörda, den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar
2013	Humant papillomvirus	Flickor i åldern 11–12 och catchup	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar
2014	Influensa	Personer med kundarbete i läkemedelsbranschen	Sjukdomsbördan, gruppimmunitet
2015	Levande attenuerat influensavirus	Tvååriga barn	Sjukdomsbördan, lättare att administrera och accepteras bättre
2015	Hepatit B	Studerande inom hälso- och socialsektorn	EU-direktiv
2016	Varicella zoster	Äldre?	Utredning om sjukdomsbördan pågår
2016	Hepatit B	Alla småbarn?	Ekonomisk evaluering pågår (färdig 31.1.2016)



Figur 1. Tidslinje för utvecklingen av vacciner modifierad efter i Garçon N. et al. *Expert Rev Vaccines* 2007;6:723–739.

doser HPV-vaccin i stället för tre ger fullgott skydd (5). Det har rentav spekulerats om en enda dos skulle räcka, men långvarig evidens saknas. I jämlikhetens namn har det föreslagits att inte bara flickor utan också pojkar ska ges HPV-vaccin, vilket har genomförts i Australien, Förenta staterna och Österrike. Innan HPV-programmet utvidgas behövs det en grundlig ekonomisk utvärdering. Användningen av cytologiprover och HPV-tester bör också optimeras; för närvarande tas åtminstone cytologiprover i onödigt stor omfattning (6). I år har ett vaccin mot herpes zoster kommit ut på marknaden, och till exempel i Storbritannien ges det på statens bekostnad till personer som fyllt 70. En undersökning om sjukdomsbördan vid herpes zoster är på gång också i Finland, och den kommer att ge den ekonomiska utvärdering som är en förutsättning för att foga vaccinet till vaccinationsprogrammet.

I och med att det lyckade pneumokockvaccinationsprogrammet för barn har förändrat pneumokocksjukdomarnas epidemiologi i vårt land (7) ses rekommendationerna för pneumokockvaccinering för vuxna årligen över. För närvarande rekommenderar Institutet för hälsa och välfärd (THL) i första hand konjugatvaccin som skyddar mot 13 olika serotyper, men det bekostas inte ur det nationella programmet eftersom den förväntade nyttan på befolkningsnivå är liten.

Ett vaccin som skyddar mot meningokock B har äntligen fogats till arsenalen av bakterievacciner (8). I Finland har prevalensen av meningokocksjukdomar minskat stadigt, men inom försvarsmakten har den varierat från låg till nästan hyperendemisk (9). Vaccinet kan i framtiden höra till vaccinskyddet för dem som inleder sin militärtjänst.

Nya förbättrade versioner av existerande men otillfredsställande vacciner? Redan länge har det närts hopp om ett bättre tuberkulosvaccin än BCG. Ingen har dock lyckats utveckla ett sådant vaccin. Ett annat otillfredsställande vaccin är vaccinet mot kikhosta. Den acellulära vaccintypen hindrar inte förekomst av bakterier i svalget och vaccinet hindrar därför inte smitta från person till person. Dessutom verkar den acellulära produkten ge ett kortare skydd med malare spektrum än helcellsprodukten, vilket visas av de omfattande kikhostepidemierna i Förenta staterna och Storbritannien (10). Man har försökt få situationen under kontroll genom att vaccinera gravida kvinnor, och resultaten har delvis varit goda. Finland har inga planer på att kikhostvaccinera gravida, eftersom prevalensen av kikhosta bland småbarn i vårt land är mycket låg trots att enskilda dödsfall har förekommit (7).

Effektiva influensavacciner som ger ett mer omfattande och långvarigt skydd behövs. De influensavaccin som huvudsakligen ges

personer med kroniska sjukdomar är för närvarande inte tillräckligt immunogena. Influensavacciner som innehåller olika slags adjuvans finns redan på marknaden och nya är under utveckling. Man har också redan länge försökt utveckla universella influensavacciner som skyddar mot flera olika typer av influensa, men inget genombrott har skett. Däremot har utvecklingen av ett vaccin mot fågelinfluensa framskridit bra (se nedan).

Helt nya vacciner är att vänta efter hand som nya kliniska undersökningar blir färdiga och uppfyller läkemedelsmyndigheternas krav för registrering (Figur 1). Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA diskuterar för närvarande villkoren för registrering av det första vaccinet mot malaria, eftersom det vaccin som nästan kom i mål inte uppfyllde alla de krav som forskarna och läkemedelsindustrin ställde (11). Utvecklingsarbetet med ett annat tropiskt vaccin, nämligen vaccinet mot denguevirus, har inte heller varit problemfritt. Långtidsuppföljningen av vaccinet, som är avsett att skydda barn i endemiska områden, har väckt flera frågor än den gett svar (12).

I det följande ger vi tre exempel på vacciner som befinner sig i olika stadier av utvecklingsarbetet: vacciner mot fågelinfluensa, MERS och ebolavirus. Alla dessa sjukdomsalstrare är farliga virus men hög dödlighet. Forskning kring fågelinfluensa och ebola har pågått i årtionden. Utvecklingsarbetet och den vanligen mycket långsamma registreringsprocessen har tagit fart först i och med hotet om en stor epidemi.

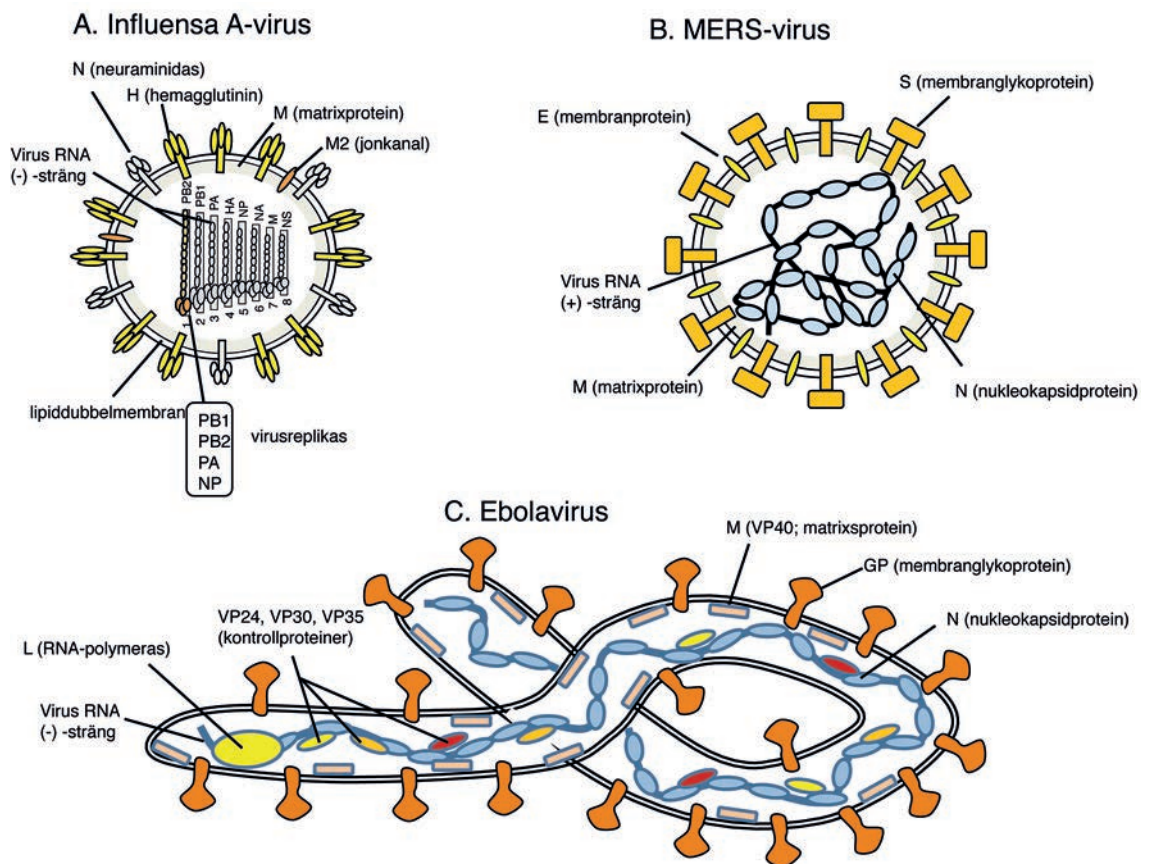
Influensapandemier, fågelinfluensa och influensavacciner

Sjukdomar orsakade av influensavirus förekommer epidemiskt varje år, vanligen vintertid. De vanliga säsongsinfluensaepidemierna orsakas av influensavirus typ A och/eller B. Under influensa A-epidemierna kan det förhärskande viruset höra till subtyp H1N1 eller H3N2; ibland är båda subtyperna vanliga (13). Influensa A-subtypen kan med intervall på flera decennier förändras så mycket att man talar om uppkomsten av ett nytt pandemiskt virus. De senaste hundra åren har vi haft fem influensa A-pandemier: spanska sjukan 1918 (H1N1-virus), asiaten 1957 (H2N2), hongkonginfluensan 1968 (H3N2), ryska influensan 1977 (H1N1) och nu senast svininfluensan 2009 som orsakades av H1N1-virus. Ett pandemiskt influensa A-virus uppkommer om två eller fler influensavirus typer förökar

sig samtidigt i någon djurart eller i människan. Då kan det ske ett utbyte av gener mellan virustyper så att ett virus av helt ny typ uppstår (14). Oftast har pandemiska virus uppkommit hos fåglar, som tjänar som reservoar i naturen för tiotals olika typer av influensa A. Det är också möjligt att det uppkommer nya reassortanttyper av influensa A-virus i andra djur, såsom svin. Det är vad man tror hände vid 2009 års pandemi (14).

Fågelinfluensavirusen utgör ett ständigt pandemihot, och därför följer man världen runt noga hur de sprids till människa. De mest betydande fågelinfluensainfektionerna hos människa är epidemin i Hongkong 1997 och de enskilda fall av H5N1-virusinfektion som sedan 2003 har förekommit i Fjärran östern, Turkiet, Nigeria, Egypten och flera andra länder. Sedan 2003 har det konstaterats cirka 850 sjukdomsfall i 16 länder orsakade av högpatogent H5N1-virus. Nästan 450 av dem har lett till patientens död (15). I början av 2013 upptäcktes i Kina ett influensa A-virus av en helt ny subtyp H7N9. Sedan dess har det förekommit i Kina om vårvintrarna och det har lett till att cirka 650 människor har infekteras med dödlig utgång i 240 fall (15). Enstaka infektioner med andra subtyper av fågelinfluensavirus har också konstaterats. Fågelinfluensavirus smittar inte från människa till människa, utan smittan har nästan utan undantag skett från sjuka fåglar till människa. I människa kan fågelinfluensavirus föröka sig enbart djupt inne i lungorna, eftersom receptorer för viruset förekommer bara där. Säsongsinfluensavirus förökar sig däremot bra i människans övre luftvägar och sprids mycket lätt från människa till människa. För att kunna förökas i människans övre luftvägar behöver fågelinfluensavirus sannolikt flera anpassande mutationer i flera gener.

Influensavirus är ett kapsidförsett negativsträngat virus med ett genom som består av separata RNA-gensegment (Figur 2A). På virusets yta finns två ytproteiner: hemagglutinin (H) som binds till receptorer bestående av sialinsyra på målcellens yta, och neuraminidas (N) som spjälkar sialinsyra så att viruspartiklar frisätts ur cellerna. Under virusdubbelmembranet finns matrixproteinet (M) och virusets RNA-segment, som skyddas av nukleoproteinet (NP) och som är förknippade med ett komplex av tre RNA-polymerasproteiner. Viruset har två olika förändringsmekanismer: punktmutationer speciellt i de proteiner som är viktiga som antigener (H och N) och genutbyte (se ovan), varvid reassortantvirus av ny



Figur 2. Strukturen av fågelinfluensavirus, MERS-coronavirus och ebolavirus. A. Influensavirus är ett kapsidförsett RNA-virus vars genom är uppdelat i åtta olika RNA-gensträngar. Hemagglutinin, H; neuraminidas, N; matrixprotein, M; nukleoprotein, NP; polymerasproteiner, PB1, PB2 och PA. B. Uppbyggnaden av MERS-coronavirus. MERS-virus är ett kapsidförsett coronavirus med genom i en sammanhängande RNA-sträng. Ytprotein, S; membranprotein, E; membranprotein, M; kärnprotein, N. C. Ebolavirus är ett kapsidförsett RNA-virus med genom i en sammanhängande RNA-sträng. Virusets ytprotein, GP; membranprotein, VP40; nukleoprotein, NP; regulatorproteiner, VP24, VP30, VP35; RNA-polymeras, L.

typ kan uppkomma (14). Förmågan till förändring och variabilitet hos influensavirus är en särskild utmaning för vaccintvecklingen.

Det finns flera alternativ till influensavaccin (16). Vaccinet mot säsongsinfluensa innehåller virusantigener mot två A-virusstammar (H1N1 och H3N2) och ett influensa B-virus. Influensa B-virusets uppdelning i två utvecklingsgrenar resulterar antagligen inom en snar framtid i att också två stammar av influensa B-viruset (Yamagata och Victoria) införs i säsongsinfluensavaccinerna. Säsongsinfluensavaccinet innehåller inaktiverat helt virus. Medicinska riskgrupper bör ta vaccinet årligen eftersom viruset förändras och den immunitet som vaccinet ger försämras snabbt (17). Dessutom kan den vaccintlösta immuniteten vara dålig hos personer i riskgrupperna, såsom äldre och kroniskt sjuka. I dag är arbetet med

att utveckla ett vaccin mot säsongsinfluensa inriktat särskilt på långvarigare immunitet och skydd mot flera virusstammar. Framtagningen av ett universellt vaccin bygger på principen att använda influensavirusstypernas konstanta proteinområden som vaccin.

En annan stor utmaning är att bekämpa hotet från fågelinfluensan med effektiva vacciner. Läkemedelsföretagen har lyckats rätt väl med detta arbete, eftersom flera vaccinfabrikanter har utvecklat ett fungerande prepandemiskt vaccin. Europeiska läkemedelsmyndigheten har godkänt grundprincipen för vaccinerna i form av ett modellvaccin mot fågelinfluensa. Fågelinfluensavaccinen baserar sig på rekombinanta vaccinvirusstammar där man med gentekniska metoder har överfört fågelinfluensavirusets ytproteingener H5 och H1 (eller ytproteingenerna från

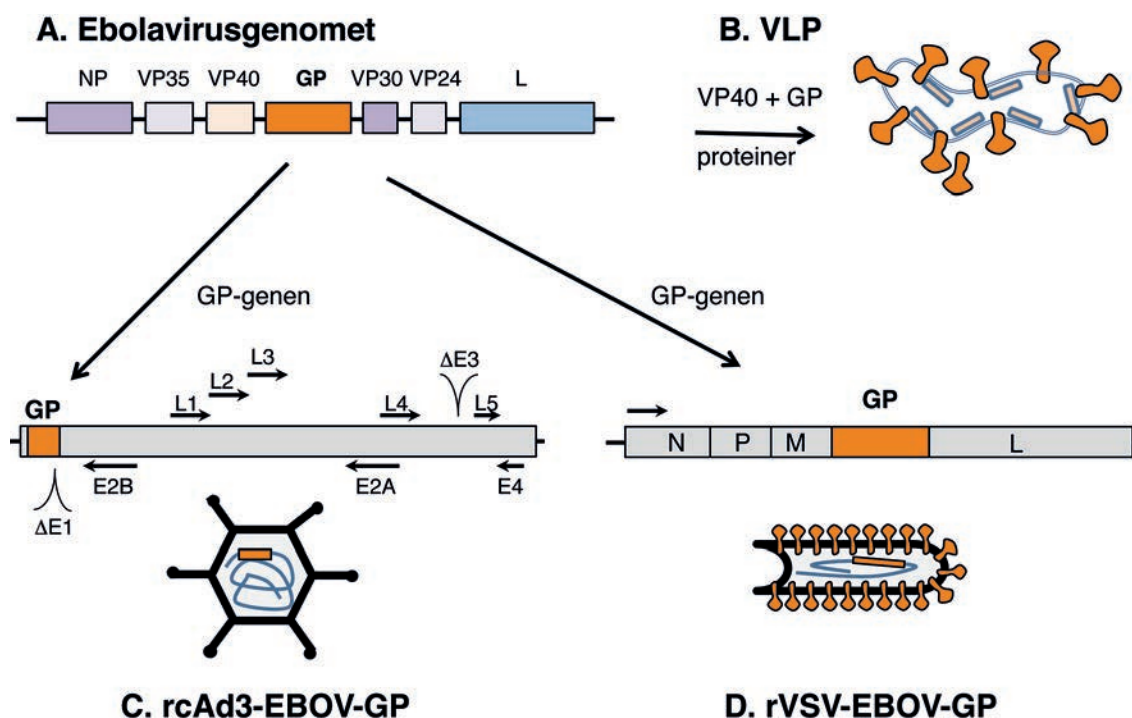
någon annan influensavirusstam) till H1N1-vaccinvirusets genom. Dessutom har man gjort förändringar i H-genen som motsvarar egenskaperna hos en lågpato-gen virusstam. H5N1-virusantigenerna har visat sig vara dåligt immunogena hos människa och därför har adjuvans tillsatts i virusantigenen (18). De adjuvans som fick försäljningstillstånd var MF59 och AS03, och de användes senare som adjuvans också för 2009 års H1N1-virus. Adjuvansets uppgift är att främja upptaget av virusantigen till leukocyterna (dendritceller) vid injektionsstället, vilket mycket effektivt förstärker uppkomsten av immunitet. Vaccinering med det pandemiska H1N1-vaccinet (Pandemrix[®]) visade sig dock vara förknippad med den allvarliga biverkningen narkolepsi, vars uppkomst beskrivs i en annan artikel i detta nummer (19). Det kan vara nödvändigt att använda adjuvans för att uppnå god immunitet med H5N1-fågelinfluensavaccinet. Immunogenicitetsstudier på människa har visat att H5N1-vaccin med adjuvans åstadkommer breda spektrig och rätt långvarig immunitet mot olika H5N1-virusstammar. Det finns dock inte evidens för klinisk effekt, eftersom det inte har gått att göra kontrollerade effektundersökningar beroende på att fågelinfluensainfektioner uppträder sällan och slumpmässigt. Med dagens teknik är det relativt okomplicerat att utveckla vaccin mot fågelinfluensa och ett eventuellt nytt pandemivaccin, men att framställa större mängder vaccin tar trots det flera månader. Därför är ett pandemivaccin tillgängligt tidigast 6–12 månader efter att pandemiviruset har identifierats.

Hotet från MERS och hur det bekämpas

År 2012 identifierades MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus), ett helt nytt virus som orsakar allvarliga luftvägsinfektioner och som har utgått från Arabiska halvön (21). Våren 2014 konstaterades en betydande epidemiotopp i Saudiarabien, där det i april förekom nästan 350 sjukdomsfall (22). Landet lyckades få epidemin under kontroll med aktiva lokala bekämpningsåtgärder och internationellt samarbete, men sedan hösten 2014 breder sjukdomen ut sig igen. Särskilt en epidemi i Sydkorea som fick sin början från en enskild patient spreds till nästan 200 människor och världens hälsomyndigheter fick åter en gång vara på helspänn (23). Fram till september 2015 har det förekommit sammanlagt 1 545 virologiskt verifierade sjukdomsfall i världen, och 588 (38 procent) av dem har lett

till patientens död (22). Sjukdomsbilden vid MERS är en allvarlig luftvägsinfektion som ofta kompliceras av livsfarligt akut andningsinsufficienssyndrom, ARDS. MERS-patienter har identifierats i sammanlagt 26 av världens länder, men ursprunget till alla sjukdomsfall (också den sydkoreanska epidemin) kan spåras till Arabiska halvön (22).

Hittills har man identifierat sex olika coronavirus som orsakar human infektion och två (SARS och MERS) av dem ger allvarliga infektioner. SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome coronavirus) spreds 2003 från Kina och infekterade fler än 8 000 människor. Av dem avled nästan 800. Största delen av de insjuknade identifierades i Kina, men sjukdomen spreds med resande till 29 länder. SARS-CoV har sannolikt sitt ursprung i fladdermöss, men viruset spreds eventuellt till människa via sibirisk katt som används som människoföda i Fjärran östern. Det är uppenbart att också MERS-CoV:n härstammar från fladdermöss, där man förutom MERS (24) har hittat många andra β -coronavirus. Från Mellanöstern finns stark evidens för att dromedarer fungerar som mellanvärdar för MERS, eftersom de kan bära på MERS-virus och eventuellt smitta kamelskötare eller andra som kommer i tät kontakt med dromedarerna. Hos kameler förekommer MERS som lindrig luftvägsinfektion. Enligt en nyligen publicerad studie är seroprevalensen för MERS hos människor i Saudiarabien 0,15 procent. Hos kamelskötare och slaktare är andelen som har antikroppar mot MERS däremot 15–20 gånger så stor (seropositivitet 2,3 och 3,6 procent) (25). Trots att spridningen av MERS från människa till människa är begränsad kan spridning ske om de hygieniska bekämpningsåtgärderna är bristfälliga. Det är mycket osannolikt att det går att eradikera MERS eftersom viruset förekommer endemiskt hos fladdermöss och kameler. Det är alltid möjligt att viruset i enstaka fall kan smitta från djurarter till människa i endemiska områden. Därför är det av största vikt att utveckla ett vaccin mot MERS-CoV. Sjukdomsbilden vid allvarliga MERS-infektioner är, liksom vid SARS, akut andningsinsufficienssyndrom (ARDS). Bakom den allvarliga sjukdomstypen av MERS ligger ofta en kronisk sjukdom hos patienten. Man har hittills inte lyckats utveckla en specifik antiviral behandling för MERS, men en kombination av ribavirin och interferon kan vara till nytta i enskilda fall (26). Insikt om MERS-CoV:s naturliga förekomst och smittvägar, snabb diagnostik och effektiva åtgärder



Figur 3. Ebolavirusvacciner. A. Virusliknande partiklar (VLP) innehåller ebolavirusets ytprotein GP och matrixprotein VP40, som packas in i produktionscellerna till virusliknande partiklar. B. Ett rekombinant adenovirus (cAd3-EBOV-GP) har framställts genom att genen för ebolavirusets ytprotein har flyttats till området E1 i genomet för schimpansadenovirus 3. Det rekombinanta vaccinviruset uttrycker ebolavirusets GP i adenoviruspartikeln. Viruset förökar sig inte i människa. C. Nötinfluensavirusets ytproteinantigen G har ersatts med ebolavirusets ytproteinantigen GP. Det rekombinanta rVSV-EBOV-GP förökar sig i människa.

för att bekämpa spridning av sjukdomen kan dock väsentligt minska antalet nya MERS-fall. I Finland är risken att MERS sprider sig sannolikt liten, också om sjukdomen skulle komma till landet med resande.

MERS-CoV är ett kapsidförsett negativsträngt RNA-virus. Genomet har cirka 30 000 nukleotider och är därmed ett av de största bland RNA-virusen. Virusets genom kodar för sexton tillväxtreglerande proteiner utgående från två förstadieproteiner (ORF1 och ORF1b). Dess övriga RNA-molekyler kodar för fyra strukturella proteiner och sju andra reglerande proteiner (27). MERS-viruset är relativt stort med en diameter på cirka 120–160 nm. I den yttre kapsiden finns glykoproteiner S (binds till cellreceptorer) och M (matrixprotein) samt det lilla icke-sockerhaltiga membranprotein E. Virusets kärna bildas av RNA-genomet som skyddas av kärnproteinet N (Figur 2B). Det viktigaste proteinet för immunskyddet är S, mot vilket det bildas neutraliserande antikroppar. Undersökningar på försöksdjur och på människor som har

insjuknat i MERS tyder på att både B- och T-cellsimmuniteten inverkar på immunskyddet och tillfrisknandet. För närvarande vet man dock inte exakt hur antikropps nivåerna och deras specificitet samt den cellförmiddade immuniteten korrelerar med immunskyddet.

Grundforskningen inom utvecklingen av ett MERS-vaccin har framskridit mycket snabbt, men arbetet har ännu inte kommit fram till kliniska prövningar på människor. Arbetet har försvårats av att det inte finns någon djurmodell för MERS. Djur som uttrycker cellreceptorn för MERS, molekylen DDP4/CD26 (dipetidyl-dipeptidas 4), är möss, dromedarer och makaker. De kan experimentellt infekteras med MERS-virus, men de uppvisar en mild sjukdomsbild som avviker starkt från den allvarliga sjukdomsbilden hos människan. Det finns flera experimentella alternativ till MERS-vaccin: levande försvagat vaccinvirus, inaktiverat helt virus eller virusdelar, rekombinanta vacciner som uttrycker MERS-virusets proteiner, virusliknande partiklar (VLP), enskilda gentekniskt framställda virusproteiner

(subunitvaccin) och flera DNA-vacciner. Levande försvagat MERS-vaccin verkar åstadkomma ett gott immunsvår, men ett problem kan vara att viruset återgår till att bli patogent. Produktionskostnaderna för helvirusvaccin kan i sin tur bli mycket höga. I rekombinanta vacciner kan S-antigenet i MERS-virus uttryckas i nötinfluensavirus, vesicular stomatitis-virus (VSV), vacciniavirus och adeno- eller parainfluensavirus. Med dessa vacciner uppnås vanligen mycket god både antikropps-baserad och cellföremad immunitet. En nackdel är att levande rekombinanta vacciner kan ha oförutsägbara biverkningar, och det kan vara ifrågasatt om personer med immunbrist eller kroniska sjukdomar ska vaccineras. Användning av gentekniska metoder inom vaccinproduktionen har gjort det möjligt att framställa stora mängder virusprotein till skäligen pris. Säkerheten för vacciner baserade på VLP och virusproteiner är vanligen god, eftersom det inte finns infekterande virus i preparatet. I försöksdjur har man lyckats inducera neutraliserande antikroppar mot MERS S-protein, men när hela proteiner används är ett orosmoment att S-proteinantikroppar, som inte är neutraliserande, i själva verket kan göra det lättare för MERS-virus att tränga in i målcellen i och med den antikroppsinducerade ökade infektionsförmågan. För att undvika problemet kan man som S-proteinvaccin använda bara den delen av MERS S-protein som står för bindningen till cellreceptorn. Ett annat alternativ till MERS-vaccin är DNA-vaccinering. Det proteinvaccin (subunit) mot MERS S-protein och de DNA-vacciner som nyligen har beskrivits har inducerat produktionen av virusneutraliserande antikroppar i försöksdjur och gett skydd mot experimentell MERS-infektion (28, 29). Lyckat utvecklingsarbete med försöksdjur garanterar dock inte lyckat vaccin för människor. Det är viktigt att kliniska prövningar av MERS-vaccin kan inledas så snart som möjligt. Ett alternativ för att förebygga MERS-infektioner i Saudiarabien kunde också vara att vaccinera kameler – man kunde då eventuellt förhindra spridningen av MERS från kameler till människor.

Ebolavirusepidemin i Västafrika och vaccnutvecklingen

Ebolavirus och det besläktade marburgviruset, som hör till filovirus, har orsakat fler än 30 lokala epidemier eller enskilda sjukdomsfall i tropiska Afrika de senaste 40 åren. Den överlägset värsta epidemin startade i Västafrika i

början av 2014 och pågår fortfarande. Fram till september 2015 har fler än 28 000 människor insjuknat och cirka 11 300 dött (dödligheten 30 procent) (30). Omfattande bekämpnings- och behandlingsåtgärder har vidtagits och hösten 2015 verkar epidemin vara bra under kontroll (30). Naturliga värdar för ebolavirus är olika arter av fruktfladdermöss som ofta lever i enormt stora samhällen. Smittvägen för ebolaviruset till människan och andra primater (gorilla, schimpans och andra apor) anses vara frukt som har förorenats med sekret eller avföring från fruktfladdermössen. I Afrika används fladdermöss också som föda, vilket gör det möjligt för virus att spridas till människa genom direkt kontaktsmitta. Genetisk analys av ebolaviruset tyder starkt på att den västafrikanska epidemin har sitt ursprung i ett enda indexfall (31). Ebolavirus smittar genom direkt kontakt med patientens sekret och blod, medan smitta via luftvägarna är mycket osannolik. Sjukdomen debuterar vanligen med feber, trötthet och huvudvärk. Ebolaviruset förökas i blodkärlens väggar, i immunförsvarets celler och i många andra organ och påverkar koagulationssystemet, vilket leder till förlamning av blodomloppet och immunförsvaret. Under den andra sjukdomsveckan kan det förekomma kräkningar, diarré och inre blödningar och sjukdomen kan leda till chock och slutligen till döden (32, 33). God basvård och hydrering är av stor vikt för att minska dödligheten. Experimentella behandlingar som har använts är antivirala läkemedel (ribavirin, trizavir, interferon), monoklonalt anti-ebolavirusimmunglobulin (ZMapp) eller konvalescentserum. Kontrollerade prövningar finns dock inte, vilket gör det svårare att bedöma den verkliga effekten av substanserna. Den allvarliga sjukdomsbilden vid ebolavirusinfektionen, virusets förmåga att spridas lokalt från människa till människa, behandlingarnas begränsade effekt och risken för pandemi understryker nödvändigheten av att utveckla ett vaccin.

Ebolavirus är ett kapsidförsett negativsträngt RNA-virus vars genomstorlek är cirka 19 000 nukleotider. Genomet kodar för sju proteiner som alla packas in i viruspartikeln (Figur 2C). Virusets bindande protein, ett glykoprotein (GP), finns i den yttre kapsiden som är ett lipiddubbelmembran som härstammar från cellen. Under kapsiden finns virusets matrixprotein (VP40), övriga reglerande proteiner (VP24, VP30 och VP), ett nukleoprotein som skyddar virusets RNA (NP) samt virusets RNA-polymeras (L). GP spelar en

central roll när celler infekteras, och det finns evidens för att antikroppar som bildas under den naturliga sjukdomen eller i försöksdjur av experimentella vacciner neutraliserar ebolaviruset och skyddar mot infektion (34). Det är också sannolikt att immuniteten efter en naturlig sjukdom ger långvarigt eller rentav livslångt skydd mot en ny ebolavirusinfektion.

De första kandidaterna till ebolavirusvaccin utvecklades mycket snabbt efter det att viruset hade upptäckts 1976. Det finns många vaccinalternativ och de är i stor utsträckning desamma som för MERS-vaccin (se ovan). Alternativen är inaktiverat helt virus, levande försvagat virus, rekombinant GP eller delar av det, VLP (GP och VP40) (Figur 3A), DNA-vaccin eller rekombinant virus som uttrycker ebolavirusets GP. Inaktiverade viruspartiklar, VLP och enskilda rekombinanta proteiner kan inducera immunskydd mot experimentell infektion (34). De mest lovande vaccinkandidaterna finns dock bland rekombinantvirusvaccinen, där ebolavirusets ytproteinantigen GP har överförts till adeno-virus 3 (cAd3-ZEBOV-GP) hos schimpanser eller till nötinfluensavirus (rVSV-ZEBOV-GP) (Figur 3). Vid exponeringsexperiment har det gått att skydda makaker mot experimentell ebolavirusinfektion. Tidigare ebolavirus epidemier har varit relativt begränsade och det har inte funnits något stort behov av vaccin mot viruset. Eftersom det är ytterst dyrt att göra kliniska vaccinprövningar har vaccinindustrin bedömt att det inte är kostnadseffektivt att ta fram ett ebolavaccin. Situationen har snabbt förändrats till följd av den massiva ebolavirus epidemin i Västafrika och hotet om global spridning. Med stöd av Världshälsoorganisationen WHO och andra finansiella organisationer inleddes kliniska prövningar med adeno- och VSV-baserade ebolavirusvacciner förhösten 2014. De kliniska prövningsfaserna genomfördes skyndsamt och delvis samtidigt, så att man snabbt kunde samla in den nödvändiga informationen om vaccinens immunogenicitet, säkerhet och skyddseffekt. Faserna I (20–80 vaccinerade) och II (hundratal vaccinerade) visade att båda vaccinerna, adeno-EBOV-GP och rVSV-ZEBOV, är immunogena, saknar allvarliga biverkningar och kan enligt laboratorieanalyser inducera skyddande antikroppar och cellbunden immunitet (35–38). Fas III-studierna för att undersöka effekten påbörjades våren 2015 i Guinea, Sierra Leone och Liberia (39). Tusentals personer som arbetade inom hälso- och sjukvården eller som löpte risk för ebolainfektion

vaccinerades. Studierna genomfördes med utomordentlig yrkesskicklighet, i gott samarbete och på ett etiskt hållbart sätt. I Guinea undersöktes effekten av vaccinet rVSV-ZEBOV-GP. Sammanlagt vaccinerades cirka 4 400 vuxna nyligen diagnostiserade ebolapatienter. Man använde så kallad ringvaccination som en gång i tiden framgångsrikt hindrade spridningen av smittkoppor (40, 41). Sammanlagt 90 närbakter med ebolapatienter vaccinerades, i 42 fall av exponering genast och i 48 fall inom tre veckor efter eventuell smitta. Bland dem som vaccinerades genast påträffades inga nya fall av ebolavirusinfektion inom tio dagar efter vaccineringen, medan sexton nya fall konstaterades bland de senare vaccinerade (41). Studien visade att rVSV-ZEBOV-GP-vaccinets skyddseffekt hos vuxna var 100 procent (95 procents konfidensintervall 75–100 procent). Den var begränsad med avseende på antalet vaccinerade och deras åldersfördelning, men resultaten är synnerligen lovande. Vidare visade fas III-studien att vaccination av personer som eventuellt har utsatts för ebolavirus smitta kan hindra uppkomsten av nya infektioner i den närmaste omgivningen. Frågor som ännu måste utredas är vaccinets effekt hos barn och gravida kvinnor samt hur länge skyddseffekten håller i sig.

Studierna i Sierra Leone och Liberia pågår fortfarande och resultaten har inte publicerats. Det krävs ytterligare undersökningar innan ebolavirusvaccinet får försäljningstillstånd och kan tas i kliniskt bruk. Ebolavirus epidemin i Västafrika har visat att grundforskning av hög kvalitet mycket snabbt kan resultera i ett effektivt och säkert vaccin. På så sätt har grunden lagts för att utveckla flera lovande ebolavirusvacciner. I Guinea utfördes forskningsarbete som vanligen tar tolv år på tolv månader. För att ett sådant arbete ska lyckas krävs det betydande ekonomiska insatser av offentliga och privata organisationer och av läkemedelsindustrin för att undersöka effekten av vaccinkandidater. Om infektionshotet är stort och sjukdomen betydande och om det finns en stark global målbild kan nya nödvändiga vacciner tas fram på mycket kort tid.

Ilkka Julkunen

ilkka.julkunen@utu.fi eller ilkka.julkunen@thl.fi

Hanna Nohynek

hanna.nohynek@thl.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Edward Jenner. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae. 1798.
2. Asiantuntijaraportti. Pitäisikö TBE-rokotusohjelmaa laajentaa? Puutiaisaivokuumerokotustyöryhmän raportti. THL Työpöytäpaperi 44/2013. http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/110860/URN_ISBN_978-952-245-627-4.pdf?sequence=1
3. Kansanterveyslaitoksen asettaman lasten vesirokkorokotustyöryhmän selvitys. KTL julkaisu B40/2008. <http://www.julkari.fi/handle/10024/103011>
4. Ambrose CS, Levin MJ, Belshe RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5:67–75.
5. SAGE. Meeting report of the Strategic Advisory Group of Experts – April 2014. Summary and conclusions. *Weekl Epidemiol Rec* 2014;89:221–236.
6. Salo H, Nieminen P, Kilpi T ym. Divergent coverage, frequency and costs of organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer* 2014;135:204–215.
7. Jaakola S, Lyytikäinen O, Huusko S ym (toim.). Tartuntataudit Suomessa 2014. THL raportti 11/2015.
8. Hietalahti J, Meri S. Uudet rokotteet B-ryhmän meningokokkia vastaan. *Duodecim* 2015;131:525–532.
9. Hannila-Handelberg T, Toropainen M, Nohynek H, mm. Varusmiesten invasiiviset meningokokkitaudit 2003–2012. *Suom Lääkäril* 2015;70:29–35.
10. Tan T, Dalby T, Forsyth K mm. Pertussis around the globe. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e222–e232.
11. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):31–45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8. Epub 2015 Apr 23.
12. Simmons CP. A Candidate Dengue Vaccine Walks a Tightrope. *N Engl J Med*. 2015 Jul 27.
13. https://www.thl.fi/fi/web/infektioaudit/laboratoriotointiminta/laboratoriotutkimukset/influenssan_laboratoriotutkimukset/influenssan_seuranta
14. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 2009;459:931–939.
15. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/
16. Julkunen I, Ikonen N, Strengell M, Ziegler T. Influenssavirukset – haaste rokotuksille. *Duodecim*. 2012;128:1919–28.
17. Strengell M, Ikonen N, Ziegler T, mm. Antibody responses against influenza A(H1N1)pdm09 virus after sequential vaccination with pandemic and seasonal influenza vaccines in Finnish healthcare professionals. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:431–438.
18. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, mm. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:580–589.
19. Vaarala O. Risken för narkolepsi och vaccinet Pandemrix. *Finska Läkäresällskapets Handlingar* 2/2015: 32–37.
20. Schwarz TF, Horacek T, Knuf M, mm. Single dose vaccination with AS03-adjuvanted H5N1 vaccines in a randomized trial induces strong and broad immune responsiveness to booster vaccination in adults. *Vaccine*. 2009;27:6284–90.
21. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, mm. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814–20.
22. <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>
23. Cowling BJ, Park M, Fang VJ, mm. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill*. 2015;20: pii: 21163.
24. Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, mm. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1819–23.
25. Müller MA, Meyer B, Corman VM, mm. Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:559–564.
26. Omrani AS, Saad MM, Baig K, mm. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1090–5.
27. Liu DX, Fung TS, Chong KK, mm. Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses. *Antiviral Res*. 2014;109:97–109.
28. Wang L, Shi W, Joyce MG, mm. Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-CoV. *Nat Commun*. 2015;6:7712.
29. Muthumani K, Falzarano D, Reuschel EL, mm. A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Sci Transl Med*. 2015;7:301ra132.
30. WHO Ebola situation report, 09 September 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/184271/1/ebolasitrep_9Sept2015_eng.pdf?ua=1
31. Gire SK, Goba A, Andersen KG, mm. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*. 2014;345:1369–72.
32. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2011;377:849–862.
33. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, mm. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med*. 2014;371:2092–100.
34. Marzi A, Feldmann H. Ebola virus vaccines: an overview of current approaches. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:521–531.
35. Ledgerwood JE, Costner P, Desai N, mm. A replication defective recombinant Ad5 vaccine expressing Ebola virus GP is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine*. 2010;29:504–515.
36. Zhu FC, Hou LH, Li JX, mm. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2015;385:2272–9.
37. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, mm. A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2015 Apr 1. [Epub ahead of print]
38. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, mm. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2015 Apr 1. [Epub ahead of print]
39. Mohammadi D. Ebola vaccine trials back on track. *Lancet*. 2015;385:214–215.
40. Ebola ça suffit ring vaccination trial consortium. The ring vaccination trial: a novel cluster randomised controlled trial design to evaluate vaccine efficacy and effectiveness during outbreaks, with special reference to Ebola. *BMJ*. 2015;351:h3740.
41. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, mm. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015;386:857–866.

Summary

What's new in vaccinations?

The best possible way to prevent infectious disease is with vaccination. Although cow pox vaccine developed against variola emerged early, not until the 20th century did efficient, modern vaccine development against bacterial and viral pathogens begin. At present, we have highly efficient vaccines against pertussis, diphtheria, tetanus, hemophilus, pneumococcus and polio, measles, mumps, rubella, and papillomaviruses. In future we will likely see varicella, hepatitis A and B, bacterial meningitis, and better influenza vaccines as novel members of national vaccination programs. Development of vaccines against global threats including avian influenza, MERS, and Ebola viruses, the major topics of this review, have proceeded very well.