
Vägen från fågelinfluensa till en influensapandemi

REIJO PYHÄLÄ

Trots omfattande motåtgärder har det högpatogeta H5N1-virus som förekommer i fjäderfä och vilda fåglar redan spritt sig till tre världsdelar. I Asien har viruset blivit endemiskt, och det är fara värt att det kommer att gå så också i Afrika. I många länder går det inte att effektivt förhindra smitta till människor, vilket upprätthåller hotet om en pandemi. Virusets genetiska variation har tilltagit, men det smittar fortfarande mycket dåligt till människan. Till sin patogenitet står H5N1-viruset närmare spanska sjukans virus än pandemivirusen från åren 1957 och 1968, men det kan eventuellt bli mindre aggressivt. Det är ännu möjligt, men inte säkert, att man kommer att lyckas förebygga en H5N1-pandemi. Fyra viktiga delområden när Finland förbereder sig på en pandemi är: beredskapsplaner, säkerhetslagring av antivirala läkemedel, anskaffning av modellvaccin och avtal om erhållande av precisionsvaccin.

Inledning

Influensa A-virus indelas i undertyper enligt de två antigena ytproteinerna H (hemagglutinin, bindningsprotein) och N (neuraminidas). Sedan år 1968 har bara tre undertyper gett upphov till epidemier hos människor: H3N2, H1N1 och H1N2. Hos fåglar har man funnit över hundra undertyper. Virus som hör till utvecklingsgrenarna H2 och H4-H16 är potentiella pandemivirus, mot vilka världens befolkning har dålig (H2) eller ingen immunitet (de övriga). Av dessa har man hittills isolerat virus av fyra undertyper hos människan: H5N1, H7N3, H7N7 och H9N2 (1). Med undantag av H5N1-virus har isoleringarna varit ströfall.

Också spanska sjukans virus, som hör till undertypen H1N1 men som skiljer sig från dess nuvarande form, är ett potentiellt pandemivirus. Ett närbesläktat virus som levt kvar i svin orsakade år 1976 en epidemi i en amerikansk militärförläggning, och man befärade

att epidemin kunde utvidga sig till en pandemi (2). Generna i spanska sjukans virus har nyligen sekvenserats. Arbetet har varit möjligt bland annat med hjälp av prov som tagits på lik begravda i permafrosten i Alaska (3). Generna har klonats och viruset har rekonstruerats med den moderna genteknologins metoder (4). Undersökningen sammanfaller tidsmässigt med att H5N1-viruset dramatiskt har ökat hotet om uppkomsten av en ny pandemi. Kunskapen kan öka ångesten, men den sätter också fart på bekämpningsåtgärderna och förberedelserna för en pandemi.

Hur ett pandemivirus uppkommer

Fåglarnas influensavirus har haft del i uppkomsten av alla tre pandemierna under 1900-talet. Stamformen för spanska sjukans virus (1918) verkar ha varit ett typiskt fågelvirus till alla sina gener. Asiatviruset (1957, H2N2) hade fått tre av sina gener från fågelvirus (H, N och PB1) och hongkongviruset (1968, H3N2) två (H och PB1). Ett pandemivirus kan uppkomma ur fågelvirus på två sätt, antingen genom på varandra följande mutationer (som synbarligen skedde med spanska sjukans virus), eller genom omsortering (reassortment) mellan två virus (som pandemivirusen av år 1957 och 1968). Det är antagligen också möjligt att utvecklingen av ett utbrett fågelvirus (t.ex. H5N1) till pandemivirus

FÖRFATTAREN

FD **Reijo Pyhälä** är chef för influensalaboratoriet vid Folkhälsoinstitutet.

startar på samma gång via olika rutter i flera epidemifokuser.

Omsortering kräver en dubbelinfektion, där fågel- och människovirus invaderar samma cell och de efterkommande virusen får en ny genkombination med gener från de båda ursprungliga virusen. Människo- och fågelvirus känner igen olika receptorer på cellytan. En förutsättning för omsortering är att båda receptorerna finns på samma cells yta. Svinet är ett klassiskt exempel på en djurart med sådana dubbla receptorer. Också i människans luftvägar finns det en liten mängd receptorer som fågelinfluensavirus känner igen, men de befinner sig synbarligen på andra celler än de receptorer som människans egna virus binder sig till (5). Trots det anser WHO att det är viktigt att personer som deltar i utrotningen av insjuknade fjäderfän vaccinerar med vanligt säsongvaccin för att hindra omsortering.

Fågelvirusets väg till pandemivirus enbart med hjälp av en sekvens mutationer är troligen en långsam process, under vilken virusets spridningsförmåga bland befolkningen gradvis ökar. För att viruset skall anpassa sig till människan räcker det inte enbart till med mutationer i dess bindningsproteiner. Virusets gener och genprodukter måste lära sig samverka i den nya värden. För spanska sjukans virus tog anpassningsprocessen eventuellt flera år. Man anser att det nu för tiden kunde vara möjligt att bromsa processen och på så sätt få mera tid för pandemiförberedelser. Uppkomsten av ett pandemivirus genom omsortering kan vara en snabbare process. Pandemiviruset av år 1968 konstaterades i Finland sex månader efter det att pandemin hade startat i Hongkong (6). Om starten av en pandemi nu skulle konstateras i ett lika sent skede av processen, skulle de första fallen kunna hittas i Finland redan efter några dagar eller högst veckor.

Hur patogeniteten bestäms

Enligt sin virulens indelas fågelinfluensavirusen i lågpatogena (engelsk förkortning LPAI, största delen av fågelinfluensavirusen) och högpatogena (HPAI, bara bland undertyperna H5 och H7). Den faktor som bestämmer högpatogenitet är en aminosyrasekvens som innehåller arginin vid bindningsproteinets klyvningsställe (cleavage site). Den gör denna molekyl känslig för furin och andra proteaser av subtilisintyp, vilket gör de nuvarande H5N1-virusen pneumotropa hos människan. Inget av 1900-talets pandemivirus har haft denna aminosyrasekvens. Pneumotropin hos

spanska sjukans virus verkar förklaras av en parallellmekanism: att bindningsproteinet blev känsligare för virusets eget neuraminidas (4).

På influensavirus patogenitet inverkar också andra gener än de som bestämmer ytproteinerna. På samma sätt som spanska sjukans virus, men med användande av litet andra vägar (6), gör också H5N1-viruset följande: a) inducerar en produktion av cytokiner och kemokiner som stöder en överdrivet kraftig inflammationsreaktion, b) åstadkommer programmerad celldöd (apoptos). Ytterligare c) bär vissa av dess utvecklingslinjer i sitt polymeras en mutation som anpassar viruset till temperaturen i däggdjurs luftvägar.

Oron för att fåglarnas H5N1-virus skulle lära sig att smitta från människa till människa och förorsaka en pandemi har ökat. Förutom att det är frågan om en patogen som kan jämföras snarare med spanska sjukans virus än med pandemivirusen från år 1957 och 1968, har oron ökat av att fågelepidemin då detta skrivs (9.3.2006) redan har nått tre världsdelar. H5N1-viruset lär sig inte bli pandemivirus när det förökar sig i fåglar, men varje smittad människa innebär en risk för en sådan utveckling. Och varje smitta från människa till människa ökar risken mångfaldigt, även om dessa smittor är mycket ovanliga och kräver kraftig exponering.

H5N1-virusens epidemiologi hos fåglar

Epidemier orsakade av högpatogena H5- och H7-virus bland fjäderfä är inte någonting nytt. På 1990-talet konstaterades sådana runt om i världen åtminstone 10 gånger. Flera av dem har påvisats ha sitt ursprung i vilda fåglars lågpatogena virus. Infektioner med H5N1-virus konstaterades första gången hos människor år 1997 i Hongkong. Åren 2000–2003 påträffades viruset i ökande mängd i sydöstra Kina (7). Det var ändå en överraskning när man vid årsskiftet 2003/2004 konstaterade att H5N1-viruset hade spritt sig bland fjäderfä i Sydostasien på ett större område än något högpatogent influensavirus någonsin tidigare. Bekämpningsåtgärderna under de gångna dryga två åren har varit omfattande. Man har lyckats utrota viruset i Sydkorea och Japan. I skrivande stund har viruset inte påträffats i Thailand på över tre månader. Å andra sidan har viruset på nytt påträffats i Malaysia, och situationen har inte förbättrats i Indonesien. I Kina, som bara rapporterade enstaka epidemihärdar i början av år 2005,

Tabell I: De första fallen av H5N1 som konstaterats hos vilda fåglar och fjäderfä i Europa; de fågelarter som rapporterats fram till 23.3.2006 nämns (OIE).

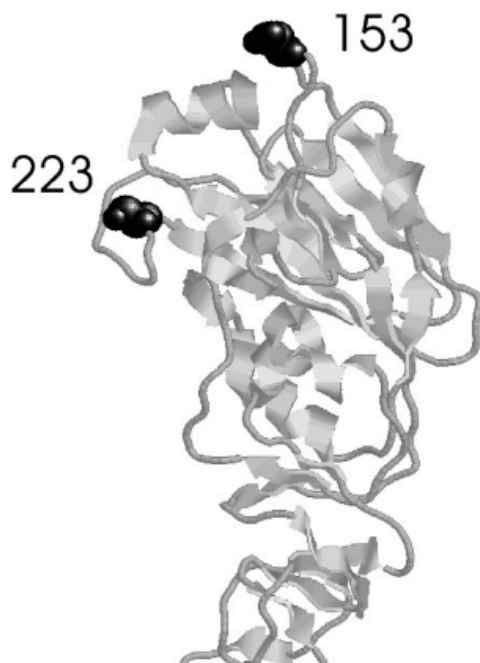
Turkiet	1.10.05	svan, storskarv, duva, skata, sparv, hök, fjäderfä
Rumänien	4.10.05	svan, gäss, sothöna, duva, stare, uggla, fjäderfä
Kroatien	19.10.05	svan, skrattnäs
Ukraina	25.11.05	svan, storskarv, änder, gäss, prutgås, duva, uggla, hök, tornfalk, fjäderfä
Grekland	30.1.06	knölsvan, rödhalsad gås
Bulgarien	31.1.06	knölsvan
Italien	1.2.06	knölsvan, gräsand, ormvårk, purpurhöna
Ungern	4.2.06	knölsvan
Tyskland	8.2.06	knölsvan, sångsvan, storskarv, änder, storskrake, skäggdopping, gäss, duvhök, falkar, måsar, kråkfåglar
Slovenien	11.2.06	knölsvan, häger
Frankrike	13.2.06	knölsvan, vitkindad gås, brunand, häger, vigg, ormvårk, fjäderfä
Österrike	13.2.06	svan
Bosnien-Hercegovina	16.2.06	svan
Albanien	16.2.06	fjäderfä
Slovakien	17.2.06	salskrake, pilgrimsfalk
Schweiz	26.2.06	storskrake, vigg, sothöna
Sverige	24.2.06	vigg, bergand, gräsand, änder, berguv, ormvårk
Serbien-Montenegro	28.2.06	knölsvan
Polen	2.3.06	svan, storskrake
Danmark	12.3.06	ormvårk

konstaterades H5N1-virus i slutet av året på ett vidsträckt område, nu för första gången också hos människa.

År 2005 spreds H5N1-viruset också till nya länder. Sommaren 2005 påvisades viruset hos sjöfåglar och fjäderfä i Sibirien, Kazakstan och Mongoliet. På hösten konstaterades epidemihärder i den asiatiska delen av Turkiet, och några dagar senare i Rumänien i Donaudeltat, som är en av Europas största våtmarker där sjöfåglar trivs. Snart upptäcktes epidemihär-

dar också i Kroatien och speciellt rikligt bland fjäderfä på Krim i Ukraina. Till sitt genom är virusen i Sibirien, Turkiet och på Balkan nästan identiska med det virus som i maj 2005 gav upphov till en epidemi som dödade mer än 6 000 vilda sjöfåglar vid Kinas största sjö i Qinghai. Virusets ursprung har spårats till sydöstra Kina (8).

I februari 2006 påvisades "Qinghai-virus" hos vilda sjöfåglar i Europa (de flesta knölsvanar) i oväntat många länder (Tabell I) och



Figur 1.
Två aminosyraförändringar i spetsen av bindningsproteinet på det H5N1-virus som har isolerats i Turkiet 2006. Av dessa ändrar S223N receptorspecificiteten i en för humanvirus typisk riktning. Infektionskedjor där mutationen skulle ha ansamlats har inte uppkommit. Viruset har inte lärt sig smitta effektivare från människa till människa.

det verkade sannolikt att epidemin skulle framskrida under sjöfåglarnas vårflyttning. Risken för uppkomsten av en pandemi ökar knappast av läget i Europa. Risken är mycket större i Sydostasien (t.ex. i Indonesien), där det är svårare än i Europa att komma med anvisningar till befolkningen om hur smitta undviks. Nya problemområden är Indien och Afrika, där man i skrivande stund har påträffat viruset i Nigeria, Niger och Egypten.

Viktiga insatser för att mota fågelinfluensan har varit avlivning av fjäderfä samt vaccinationer och åtgärder för desinficering, karantän och passagebegränsning i skydds- och kontrollzoner som omger epidemihärdarna. Sedan årsskiftet 2003/2004 har enligt de högsta uppskattningarna 450 miljoner tamfåglar dött eller avlivats till följd av H5N1-epidemin. Hundratals miljoner fåglar har vaccinerats. Enbart i Kina har man satt i gång en kampanj

som syftar till att vaccinera 5-15 miljarder fåglar. Vaccinationerna av fjäderfä har bidragit till att minska förekomsten av viruset, men de är också behäftade med icke-önskvärda drag. Vaccinationerna "piskar" fram antigenvariationer som försvårar utvecklingen av ett pandemivaccin.

H5N1-fall hos människa

År 2004 gjordes säkra isoleringar av H5N1-virus på 32 människor i Vietnam och 17 människor i Thailand. År 2005 ökade fallen i Vietnam (n = 61) och minskade i Thailand (n = 5); nya länder där viruset påvisades hos människa var Indonesien (n = 17), Kina (n = 8) och Kambodja (n = 4). Det sammanlagda antalet fall åren 2004-2005 var 114; av patienterna avled 76 (53 %). Den höga mortaliteten beror delvis på att hälso- och sjukvårdssystemet inte har uppdagat lindriga sjukdomsfall i lika hög grad som svåra.

År 2006 har H5N1-infektioner säkerställts hos människor i Indonesien, Turkiet, Kina och Irak, men i skrivande stund inte i t.ex. Thailand eller Vietnam, vilket man kan hoppas beror på de effektivare bekämpningsåtgärderna. Alla de insjuknade har hört till den lokala befolkningen i epidemiområdets länder. Nästan alla har kunnat visas ha haft nära kontakt med insjuknade tamfåglar. Barn och ungdomar är överrepresenterade i patientmaterialen, vilket möjligen kan förklaras med skillnader i exponering mellan åldersgrupperna. Mest humanfall har förekommit kring årsskiftena, när klimatförhållandena har varit gynnsamma för att virus skall förbli smittsamma. Då H5N1-epidemier bland fjäderfä samt H3N2- och H1N1-epidemier bland människor sammanfaller tidsmässigt, ökar risken för omsortering och därmed risken för pandemi.

Humana H5N1-infektioner påvisades för första gången utanför Östasien i början av januari 2006 i Turkiet. I åtminstone två virusstammar som har isolerats i Turkiet konstaterades två mutationer i bindningsproteinerna. Den ena av dem gav viruset förmågan att känna igen receptorer typiska för människans luftvägar (Figur 1). Samma mutation har hittats hos H5N1-virus också några gånger tidigare, vilket visar att viruset har potential att producera former som anpassar sig till människan. Smittokedjor har inte uppkommit och mutationerna har avstannat; virusen har inte fått någon bestående nytta av dem.

Tabell II: Nyckeltal om 1900-talets pandemier (Pyhälä 2006).

	1918–19	1957–58	1968–69
Subtyp av virus	H1N1	H2N2	H3N2
Incidens	25 %	30 %	25 %
Dödsfall hela världen, miljoner	40–50	1–2	<1
Dödsfall i USA	500 000	70 000	34 000
Dödlighet, USA	1,9–2,5 %	0,14 %	0,07 %
Andel döda <65 år	99 %	36 %	48 %

Hurdan blir den kommande H5N1-pandemin?

Det anses fortfarande att det är möjligt, men inte säkert, att man kan hejda H5N1-viruset på dess väg att orsaka en pandemi. 1900-talets pandemier var mycket olika (Tabell II). Det nuvarande H5N1-virusets virulens står närmare spanska sjukans virus än de senare pandemivirusens, men överrepresentationen av svåra sjukdomsfall ger en alltför dystur bild av patogeniteten. Det är också möjligt, och kanske rentav sannolikt, att virusets omvandling till pandemivirus skulle göra det mindre aggressivt än det är nu. Detta gäller både för virus som uppstår genom omsortering och genom sekventiella mutationer (6). Om pandemiviruset i likhet med 1968 års Hongkongvirus kommer åt sin neuraminidasgen från humant H3N2- eller H1N1-virus, kommer befolkningens antikroppar mot neuraminidas att ha samma verkan som det antivirala läkemedlet oseltamivir som nu har införskaffats till beredskapsförråden. Under 1968 års pandemi ledde en betydande del av smittofallen till asymtomatisk infektion, vilket åtminstone delvis berodde på det neuraminidas som hade nedärvt från humant H2N2-virus.

I inget land har det ansetts möjligt att i beredskapsplanerna beskriva det mest sannolika scenariot för hur svår nästa pandemi kommer att bli. För de värsta tänkbara scenarierna kan man förbereda sig mycket bristfälligt. Scenarierna i planerna är verktyg som bidrar till en bedömning av belastningen på samhället samt till beslut om den beredskapsnivå som man kan eller vill satsa på. I de flesta planerna har man kommit fram till scenarier där dödligheten är större än 1957/58 men mindre än 1918/19 (6). I scenariot i Fin-

lands beredskapsplan har man kommit fram till 11 000–36 000 sjukhusvårdperioder och 3 400–9 000 dödsfall i influensa. Till exempel det värsta fiktiva scenariot i USA:s beredskapsplan, som närmar sig spanska sjukans situation och som man inte heller i USA kan förbereda sig på, skulle i Finland innebära 173 000 vårdperioder på sjukhus och 33 000 dödsfall. I scenariot har man inte beaktat inverkan av vacciner och användningen av antivirala läkemedel.

Pandemiberedskap

I Finland publicerades den nationella beredskapsplanen för pandemi i mars 2006. Flera förvaltningsområden och andra aktörer var representerade i arbetsgruppen. Det är frågan om en nationell handlingsplan, i syfte att stödja den regionala planering som tas fram bland annat vid länsstyrelserna, sjukvårdsdistrikten, sjukhusen och hälsocentralerna. Efter en remissrunda kommer planen att uppdateras under loppet av år 2006.

För att trygga tillgången på antivirala läkemedel under en eventuell pandemi har Försörjningsberedskapscentralen ett lager på 1,3 miljoner kurer av neuraminidasinhibitorn Tamiflu. Ett vaccin mot pandemiviruset kan framställas först när pandemiviruset har uppstått och man känner till dess antigena egenskaper. Genom att betala en årlig ersättning till den utländska vaccinfabrikanten försöker Finland trygga tillgången till pandemivaccin inom 6–8 månader efter det att tillverkaren har fått tillgång till det vaccinvirus som WHO rekommenderar. Vaccinet kommer knappast att hinna skydda mot den första pandemi-vågen, vilket gör att åtgärder som fördröjer spridningen och insjuknandet blir viktiga.

Finland har också beslutat beställa s.k. modellvaccin, vilket sannolikt blir tillgängligt i landet vid årsskiftet 2006-2007. Om WHO inte i sista stund rekommenderar byte av vaccinvirus, kommer det att framställas av ett virus vars antigenstrukturer härstammar från ett virus som isolerats från en människa i Vietnam år 2004. Modellvaccinet kan användas för att få till stånd ett grundskydd innan det egentliga pandemivaccinet blir färdigt. Vaccinationens effektivitet beror på hur mycket pandemiviruset och modellvaccinets virus påminner om varandra i fråga om antigener.

Docent Reijo Pyhälä
Folkhälsoinstitutet
Mannerheimvägen 166
00300 Helsingfors
reijo.pyhala@ktl.fi

Referenser

1. Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ et al. Influenza: emergence and control. *J Virol* 2004;78:8951-59.
2. Pyhälä R. Voiko Espanjantauti toistua? *Duodecim* 1992;108:537-539.
3. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005;437:889-893.
4. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310:77-80.
5. Matrosovich MN, Matrosovitch TY, Gray T et al. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4620-24.
6. Pyhälä R. Miltä seuraava influenssapandemia näyttää? *Yleislääkäri* 2006;21:18-22.
7. Li KS, Guan Y, Wang J et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209-212.
8. Chen H, Smith GJD, Li KS et al. Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia: implications for pandemic control. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:2845-50.