

Den nya pandemi-influensan A/H1N1

Antivirala medel för det initiala skedet – vaccin begränsar effekterna på sikt



INGRID UHNOO, adjungerad professor, överläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset; senior expert, Läkemedelsverket, Uppsala
ingrid.uhnoo@mpa.se

CHARLOTTA BERGQUIST, fil mag, med dr, klinisk utredare; båda avdelningen för klinik och pre-klinik 1, Läkemedelsverket, Uppsala

Den nya influensan A/H1N1 orsakas av ett influensavirus, som innehåller gensegment från svin, fågel och människa. En genetisk studie av 76 virusisolat från USA och Mexiko visar att det är ett nytt virus, som skiljer sig helt från andra human- och svininfluensastammar [1]. Virusets ursprungsvärd är sannolikt svin, men exakt när det uppstod och hur det spreds till människa är ännu oklart. Data talar för att virus cirkulerat bland människor i flera månader innan det upptäcktes i april 2009 [2].

De genetiska och antigena egenskaperna uppvisade mycket liten variabilitet mellan virusisolat, vilket underlättar utvecklingen av ett vaccin.

Att det är ett helt nytt virus innebär att befolkningen i stort saknar tidigare immunitet. Resultat från en nyligen publicerad studie visar att vaccination med de senaste årens säsongsinfluensavacciner (2005–2009) sannolikt inte ger något skydd mot den nya A/H1N1-influensan (A/California/04/2009) [3]. Korsneutraliserande antikroppar mot den nya H1N1-stammen före vaccination saknades helt i serum prov från barn, medan de påvisades hos 6–7 procent av vuxna och hos 33 procent av äldre >60 år, vilket kan tyda på att äldre har en viss preexisterande immunitet.

Den allmänna mottagligheten hos befolkningen parat med en relativt hög smittsamhet visade tidigt att det nya H1N1-viruset har pandemisk potential [4].

Den nya A/H1N1-influensan har sedan de första fallen diagnostiserades i april 2009 i USA och Mexiko rapporterats från 76 länder med totalt nära 37 000 konfirmerade fall, inkluderande 165 dödsfall (15 juni 2009). Den största spridningen har noterats i USA och Mexiko följt av Kanada och Australien. I Europa har närmare 2 300 fall rapporterats, varav ca 30 procent utgörs av sekundärsmitta, <<http://ecdc.europa.eu>>. Hitintills har 35 fall av H1N1-infektion bekräftats i Sverige (16 juni 2009). Influensan har i regel varit lindrig och okomplicerad, förutom i den initiala epidemin i Mexiko där allvarlig sjukdom och relativt hög dödlighet observerades.

Smittspridningstakten och dödligheten, som uppskattats

»Den viktigaste medicinska åtgärden för att lindra och begränsa effekterna av en influensapandemi är vaccination.«

till 0,4 procent av infekterade, är något högre än för den vanliga säsongsinfluensan [5].

Nuvarande läge

WHO deklarerade den 11 juni 2009 att spridningen av den nya A/H1N1-influensan nu uppfyller kriterierna för en pandemi (fas 6), dvs influensautbrott i flera länder i minst två separata geografiska regioner. Vi har sedan 29 april befunnit oss i fas 5, och WHO har uppmanat världens länder att stärka sin pandemiberedskap. Eftersom H5N1 (fågelinfluensan) under de senaste 5 åren uppfattats som ett reellt pandemihot, har myndigheter i många länder (i Sverige Socialstyrelsen) utvecklat pandemiplaner, förstärkt smittövervakningen, byggt upp lager av antivirala läkemedel och antibiotika samt upprättat avtal med vaccintillverkare om tillgång till pandemivacciner. Vaccintillverkarna har också avsevärt ökat sin kapacitet att producera influensavacciner. Enligt WHO är världen bättre förberedd för en influensapandemi än någonsin tidigare.

Den viktigaste medicinska åtgärden för att lindra och begränsa effekterna av en influensapandemi är vaccination. Eftersom det tar ca 3–6 månader att framställa ett anpassat vaccin, är antiviral behandling och profylax den enda tillgängliga medicinska möjligheten att motverka skadeverkningarna av pandemin i det initiala skedet. Under den pågående A/H1N1-epidemin har lagerhållna antivirala medel distribuerats (USA) och använts enligt utfärdade rekommendationer. Därutöver har icke-medicinska åtgärder praktiserats för att fördröja smittspridning i samhället, tex stängning av skolor. På individnivå har råd utfärdats om att stanna hemma vid sjukdom, undvika kontakt med andra, förebygga smittspridning via luftvägarna och iaktta personlig handhygien. Effekterna av dessa motåtgärder återstår att utvärdera i ett senare skede.

Godkännandeprocedurer för pandemivacciner

Hotet från fågelinfluensan H5N1 har också inneburit att läke-

■ SAMMANFATTAT

WHO deklarerade 11 juni 2009 att den omfattande smittspridningen av A/H1N1 nu uppfyller kriterierna för en uppgradering till fas 6 av klassificeringen, dvs pandemi.

Vaccination med pandemivaccin utgör hörnstenen för att begränsa effekterna av en influensapandemi. A/H1N1 är ett helt nytt virus; preexisterande immunitet saknas därför i stort sett i befolkningen.

Ett A/H1N1-vaccin kommer att finnas tillgängligt senhösten 2009. Socialstyrelsen har upprättat avtal med vaccintillverkare om tillgång till vaccin för hela den svenska befolkningen.

Antivirala läkemedel för behandling och profylax av influensa är den enda tillgängliga specifika medicinska åtgärden mot influensa i det initiala skedet av en pandemi. Socialstyrelsen har byggt upp beredskapslager av antivirala läkemedel och antibiotika. **Den nya influensan A/H1N1** är känslig för neuraminidashämmarna oseltamivir och zanamivir men resistent mot amantadin.

Resistensutveckling mot neuraminidashämmarna är ett hot för framtiden, varför det är viktigt att använda läkemedlen på ett rationellt sätt.

medelsmyndigheter världen över har stärkt sin pandemiberedskap. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA har utvecklat särskilda procedurer för snabbgodkännande av pandemivacciner och utarbetat riktlinjer för vilka krav som ska ställas på farmaceutisk, preklinisk och klinisk dokumentation för licensiering av ett pandemivaccin [6].

Snabbproceduren bygger på ett förhandsgodkännande av ett prototypvaccin innehållande en influensastam som inte tidigare cirkulerat bland människor och som testats i kliniska prövningar. Sådana vacciner godkänns men marknadsförs inte. När en pandemi deklarerats av WHO ersätts prototypstammen med den aktuella pandemistammen, och tillverkningen av vaccinet sker sedan på samma sätt som för prototypvaccinet. Kvalitetsdokumentationen granskas fortlöpande (rolling review) under tillverkningstiden (3–4 månader) och godkänns sedan inom 3 till 4 dagar efter det att ansökan skickats in.

I dag finns fyra prototypvacciner (baserade på H5N1) godkända inom EU. Tre av dem innehåller ett immunstimulerande ämne (adjuvans), vilket gjort att antigenmängden har kunnat minskas jämfört med våra vanliga säsongsvacciner, och därmed räcker det till fler människor. För pandemivacciner som saknar registrerat prototypvaccin finns en särskild »emergency procedure«, som möjliggör ett snabbare godkännande.

Vaccination

Vaccinframställning. Det finns inget tillgängligt vaccin mot den nya A/H1N1-influensan, men WHO har börjat distribuera virusstammar lämpliga för vaccinproduktion till tillverkarna [7]. Det viktiga är att man får fram en influensastam som är anpassad för att odlas på ägg (eller celler) och med högt utbyte av virusantigen så att vaccinproduktionen kan maximeras. WHO har uppskattat att 4,1 miljarder doser av ett H1N1-vaccin kan produceras globalt under optimala förhållanden.

En svår fråga har varit om produktionen av säsongsinfluensavacciner ska avbrytas och övergå till framställning av ett H1N1-vaccin. Eftersom säsongsinfluensa varje år globalt orsakar cirka 3–5 miljoner fall av svår influensa och 0,5 miljoner dödsfall – vilket ska ställas mot den hitintills relativt lindriga A/H1N1-influensan – har WHO valt att rekommendera att produktionen av säsongsvacciner slutförs. Det betonas att uppgraderingen till fas 6 inte per automatik innebär att WHO ändrar sitt ställningstagande. Produktionen av 2009 års säsongsvacciner för den norra hemisfären omfattar i dag 480 miljoner doser, och majoriteten av dessa beräknas vara klara i juli 2009.

Man har inom EU bedömt att under rådande omständigheter är ett pandemivaccin innehållande en stam (monovalent) det bästa alternativet. En annan möjlighet hade varit att framställa en kombination av pandemistammen och säsongsinfluensastammar i bi-, tri- eller tetravalenta vacciner. Eftersom det vanliga trivalenta säsongsvaccinet som innehåller tre avdödade stammar ges till vuxna i en dos och pandemivacciner sannolikt behöver ges i två doser, har detta alternativ bedömts vara mindre lämpligt.

Den totala tiden från det att vaccinstammen levererats av WHO tills ett färdigt vaccin finns på marknaden bedöms vara 3–6 månader. Tidigast under senhösten kan således ett H1N1-vaccin finnas tillgängligt. I Europa finns i dag fyra registrerade prototypvacciner från tre olika tillverkare [8]. Den vanli-

»... WHO har börjat distribuera virusstammar lämpliga för vaccinproduktion ...«

FAKTA. Länkar om smittskydd och influensa

<http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2009/10476/2009-126-148.htm>
<http://www.lakemedelsverket.se>
<http://www.socialstyrelsen.se>
<http://www.smittskyddsinstitutet.se>
<http://www.krisinformation.se>
<http://www.who.int/en>
<http://www.ecdc.europa.eu>
<http://www.emea.europa.eu>

gaste tillverkningsmetoden för influensavacciner är att virus odlas i embryonerade hönsägg, men både pandemivacciner och säsongsvacciner som odlas i cellkultur finns godkända. Framställningen av cellbaserade vacciner kan ske oberoende av tillgången på ägg, och även naturliga virusstammar kan odlas direkt på celler och sedan inaktiveras.

Skyddseffekt av influensavaccination. Sedan många år rekommenderas årlig influensavaccination till medicinska riskgrupper, framför allt äldre personer (>65 år). Den kunskap vi har om skydd mot influensa är huvudsakligen baserad på denna erfarenhet. Influensavaccination inducerar huvudsakligen antikroppar mot ytproteinerna hemagglutinin (HA) och neuraminidas (NA). Hemagglutinin är det dominerade ytantigenet och är involverat i receptorbindning och cellmembranfusion och anses vara det viktigaste målet för skyddande antikroppar, vilka mäts med HA-inhibitionstest (HAI). Baserat på serologiska studier av influensa har en antikroppstiter mot hemagglutinin på 1:40 visats korrelera till skydd hos 50 procent av vuxna individer [9].

För att godkänna ett säsongsinfluensavaccin för vuxna har EMEA utvecklat kriterier baserat på immunsvaret mot hemagglutinin vad gäller seroprotektion (HAI-titer >40), serokonversion och geometrisk titerökning som ska vara uppfyllda [10]. För barn har inga kriterier fastställts.

För en influensapandemi finns i dag inget serologiskt korrelat till skydd etablerat. Beroende på graden av preexisterande partiell immunitet i olika åldersgrupper, förekomsten av riskfaktorer hos befolkningen och virulensen hos pandemivirus kommer influensasjukdomen att skilja sig från den vanliga säsongsinfluensan. De serologiska kriterier som gäller för säsongsinfluensavacciner kommer därför inte att vara relevanta för pandemivacciner.

I avsaknad av serologiskt korrelat för protektion har man därför inom EU beslutat att höja kraven på dokumentation för ett pandemivaccin innefattande också skyddseffektstudier i djurmodeller och mer detaljerad analys av immunsvaret hos människa.

Eftersom det inte är möjligt att i förväg ta reda på exakt hur effektivt ett vaccin kommer att vara i en pandemi, är uppföljningen av effekt och säkerhet efter godkännande för denna typ av vacciner obligatorisk. Säkerhetsdatabaserna för prototypvaccinerna är ännu begränsade, från ca 500 upp till 5 000 personer. Vaccinerna är heller inte utprovade på barn eller i specifika medicinska riskgrupper. Data om duration av immunitet, utbytbarhet och behov av boosterdos saknas eller är begränsade. De studier som ska utföras och de säkerhetsdata som ska insamlas efter godkännandet finns beskrivet i den sk riskhanteringsplanen, som varje vaccintillverkare måste skicka in med sin ansökan. En händelse som särskilt måste följas och rapporteras är Guillain-Barrés syndrom, som associerats med ett tidigare svininfluensavaccin i USA 1976 [11].

TABELL 1. Doseringsrekommendation av antivirala läkemedel för behandling av och profylax mot influensa.

Läkemedel	Behandling	Profylax
	Rekommenderad daglig dos i 5 dagar	Rekommenderad daglig dos i 10 dagar
<i>Zanamivir</i>		
Vuxna och barn ≥ 5 år	2 inhalationer (2 · 5 mg) · 2	2 inhalationer (2 · 5 mg) · 1
<i>Oseltamivir</i>		
Vuxna	1 kapsel (75 mg) · 2	1 kapsel (75 mg) · 1
Barn ≥ 1 år ¹		
<15 kg	30 mg · 2	30 mg · 1
>15–23 kg	45 mg · 2	45 mg · 1
>23–40 kg	60 mg · 2	60 mg · 1
>40 kg	75 mg · 2	75 mg · 1
Vid nedsatt njurfunktion rekommenderas dosjustering av Tamiflu (se produktresumé/FASS)		

¹ Doserar efter kroppsvikt. För barn finns lägre tablettstyrkor framtagna (30 mg och 45 mg).

Sverige har ett garantiavtal med en av vaccintillverkarna (GlaxoSmithKline), som omfattar pandemivaccin till hela befolkningen, se <<http://www.socialstyrelsen.se>>. Vaccinationsstrategier för den rådande pandemin är under utarbetande hos Socialstyrelsen.

Behandling av influensa

Antivirala läkemedel mot influensa. Det finns tre läkemedel med effekt mot influensavirus: neuraminidashämmarna oseltamivir (Tamiflu) och zanamivir (Relenza) samt amantadin (licensläkemedel), som hör till klassen M2-hämmare. Läkemedlen kan användas både terapeutiskt och profylaktiskt. Behandling med antivirala läkemedel botar inte influensa, men sjukdomstiden förkortas med 1–3 dagar och risken för komplikationer reduceras.

Det är viktigt att behandlingen sätts in så tidigt som möjligt och senast inom 2 dygn efter symtomdebut för att ha effekt. Som postexponerings- eller säsongprofylax kan läkemedlen förhindra insjuknande i influensa. För säsonginfluensa ses antivirala läkemedel som ett komplement till vaccination och rekommenderas till patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna och för patienter med svår influensa med hög fe-

ber, påverkat allmäntillstånd och som kräver sjukhusvård [12].

Amantadin är effektivt endast mot influensa A, orsakar centralnervösa biverkningar och ger snabb resistensutveckling, varför det fått mycket begränsad användning. Neuraminidashämmare bedöms vara de läkemedel som bäst lämpar sig för massanvändning under en pandemi på grund av sin fördelaktiga biverknings-, interaktions- och resistensprofil. Det finns i dag ingen erfarenhet av att använda läkemedlen mot en pandemisk influensa. Det nya A/H1N1-viruset har visats vara känsligt för oseltamivir och zanamivir, medan det är resistent mot amantadin.

Oseltamivir och zanamivir. År 1999 godkändes den första neuraminidashämmaren zanamivir (Relenza), som administreras via oral inhalation, och år 2002 godkändes oseltamivir (Tamiflu), som ges som orala kapslar eller oral suspension. Båda läkemedlen är indicerade för behandling av och profylax mot influensa A och B hos vuxna och barn. Oseltamivir kan användas för barn ner till 1 års ålder, medan zanamivir har en nedre åldersgräns på 5 år. För dosering och biverkningar se Tabell I och Fakta 1. Det finns ingen dokumentation på gravida och ammande kvinnor, men djurdata tyder inte på att medlen orsakar skadliga effekter på graviditet eller foster. För säsongsinfluensan anges att läkemedlen inte ska användas hos gravida om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Verkningsmekanism. Neuraminidashämmare fungerar som sialinsyraanaloger och har effekt mot både influensa A och B. Dessa medel inhiberar selektivt virusenzymet neuraminidas, ett ytprotein som har betydelse sent i den virala replikationscykeln (Figur 1). Vid blockering av enzymet förhindras avspjälkningen av sialinsyra från virusytan och cellmembranet varför de nybildade viruspartiklarna klibbar ihop till stora aggregat och fastnar på den infekterade cellens yta utan möjlighet att spridas vidare.

Behandlingsrekommendation vid pandemi

Av neuraminidashämmarna har oseltamivir fördelar framför zanamivir, eftersom det ges som tablett/mixtur, medan za-

»... antiviral behandling och profylax bör förskrivas på strikta indikationer mot bakgrund av resistensutveckling och biverkningar.«

FAKTA 1. Biverkningar

Oseltamivir (Tamiflu)

Vanliga: illamående, kräkning, buksmärta och diarré (i regel lindriga och övergående inom en till två dagar).

Mycket sällsynta händelser såsom leverpåverkan, allvarliga hudreaktioner och överkänslighetsreaktioner har noterats efter godkännandet.

Allvarliga neuropsykiatriska reaktioner såsom kramper, hallucinationer och medvetandestörning har rapporterats, främst hos barn och ungdomar i åldern 10 till 19 år, framför allt från Japan. Orsakssambandet mellan neuropsykiatriska symtom och oseltamivir är oklart och har inte gått att fastställa i kliniska och prekliniska studier.

Sådana neuropsykiatriska händelser har också rapporterats hos patienter med influensa som inte tagit oseltamivir.

Zanamivir (Relenza)

Mycket sällsynta fall av bronkospasm och/eller nedsatt lungfunktion har rapporterats hos patienter med tidigare känd lungsjukdom, varför zanamivir inte bör användas till patienter med svår astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Eventuell bronkdilaterare bör inhaleras före zanamivir.

Även zanamivir har i sällsynta fall associerats med neuropsykiatriska reaktioner.

namivir inhaleras med en diskhaler som kan medföra administrationssvårigheter för en del patienter. Zanamivir appliceras lokalt i luftvägarna och ger låga serumkoncentrationer, varför det i svåra fall med misstänkt systemisk spridning av influensa inte är ett förstahandsval. Läkemedlen har olika benägenhet för resistensutveckling och skilda resistensprofiler, varför det är viktigt att ha tillgång till båda. I Sverige finns för närvarande beredskapslager av både oseltamivir (ca 8,2 miljoner dygnsdoser) och zanamivir (500 000 dygnsdoser).

Den svenska pandemiplanen prioriterar behandling av dem som riskerar att drabbas hårdast av en influensasjukdom, t ex äldre, små barn och gravida samt individer med någon underliggande sjukdom och i andra hand personer som bidrar till att upprätthålla samhällsviktiga funktioner. Profylax kan användas för att förhindra sjukdom och begränsa smittspridning, men kräver tillgång till ett omfattande beredskapslager och logistik att genomföra. Långtidsprofylax rekommenderas till personer med viktiga samhällsfunktioner, och riktad korttidsprofylax rekommenderas till aktuella medicinska riskgrupper. Antiviral behandling bör enligt pandemiplanen reserveras för fall med svår influensasjukdom och för grupper som riskerar allvarliga komplikationer, medan generell behandling av lindriga fall inte är indicerad, <<http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2009/10476/2009-126-148.htm>>.

Behandlingsrekommendation för den nya influensan

Mot bakgrund av H1N1-influensautbrottet och avsaknaden av godkänd indikation för antiviral behandling av viktiga riskgrupper som barn <1 år och gravida, samt att hållbarhetstiden på 5 år för lagerhållna antivirala läkemedel var på väg att pas-

»... förskrivning av läkemedel för hamstring inför en pandemi är olämpligt.«

seras, initierade EMEA en särskild procedur (article 5 [3]) för att skyndsamt bedöma tillgängliga data.

Den vetenskapliga kommittén (CHMP, Committee for medicinal products for human use) kom med ett positivt beslut inom 7 dagar (8 maj 2009) om utökad hållbarhetstid för Tamiflu och Relenza (till 7 år) och att läkemedlen kan ges till gravida eller ammande kvinnor i händelse av en pandemi. För behandling av barn <1 år rekommenderas för närvarande Tamiflu i dosen 2–3 mg/kg kroppsvikt, men noggrannare dosinstruktioner är under utarbetande. Dosen kan komma att omprövas när mer information om användning hos barn <1 år blir tillgänglig. Refererade rekommendationer från CHMP gäller bara i den rådande pandemisituationen för den nya A/H1N1-influensan, då nyttan av behandling/profylax bedöms överväga de potentiella riskerna. För ytterligare detaljer och uppdateringar se <<http://www.lakemedelsverket.se/>> eller <<http://www.emea.europa.eu>>.

Socialstyrelsen har utifrån den nuvarande epidemiologiska situationen utkommit med riktlinjer för antiviral behandling och profylax vid A/H1N1-influensa. Fortlöpande uppdateringar kommer att ske beroende på utvecklingen av H1N1-utbrottet. Eftersom A/H1N1-influensan har blivit anmälningspliktig, kan spridningen övervakas mer noggrant. Generellt anges att antiviral behandling och profylax bör förskrivas på strikta indikationer mot bakgrund av resistensutveckling och biverkningar. Samma doseringsrekommendationer gäller som för säsongsinfluensan.

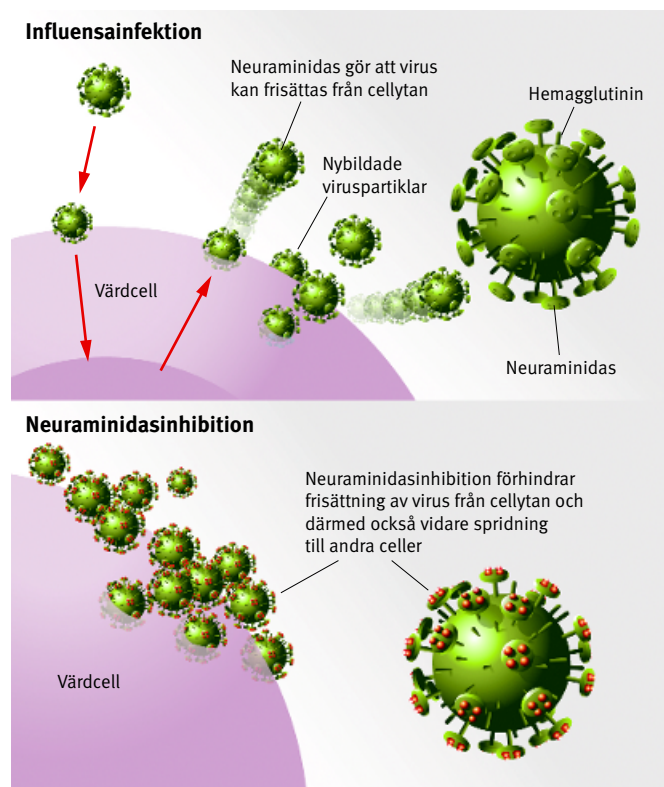
Behandling rekommenderas till misstänkta A/H1N1-fall (antingen på grund av resa i smittområden eller nära kontakt med bekräftat fall av A/H1N1) med över 38 graders feber och tecken på akut luftvägsinfektion och/eller tecken på pneumoni. Hänsyn ska tas till tid sedan symtomdebut (inom 2 till 3 dagar) och eventuella riskfaktorer vad gäller ålder eller underliggande kroniska sjukdomar och immunsuppression. Behandlingen ska avslutas vid negativt resultat av laborietest för influensa.

Postexponeringsprofylax rekommenderas till personer som haft nära kontakt med individer med misstänkt eller konfirmerad A/H1N1-influensa under smittsam period (1 dag före till 5 dagar efter symtomdebut).

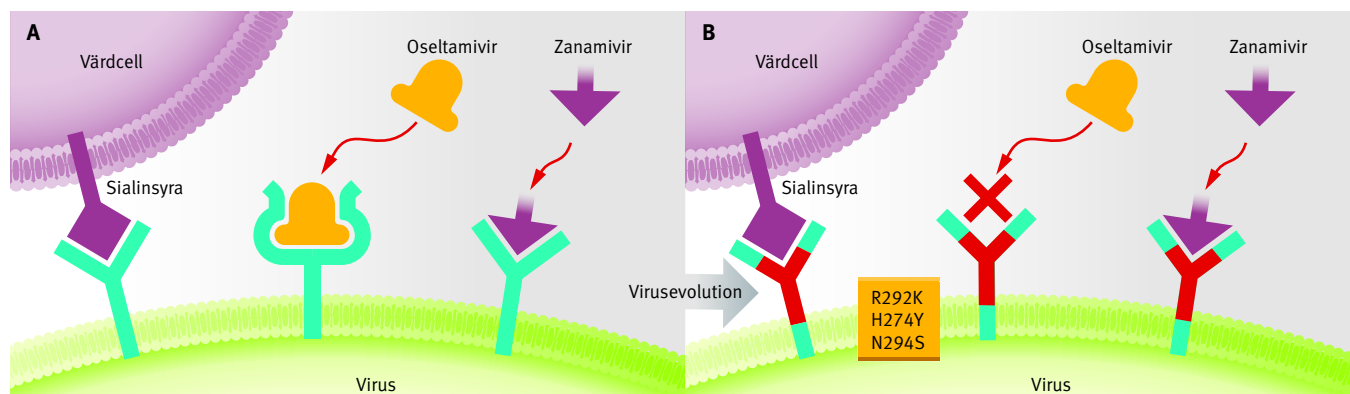
Preexponeringsprofylax bör i första hand innefatta råd om att undvika exponering. Antivirala läkemedel kan övervägas till personer med risk för komplikationer av influensa såsom barn <5 år, äldre personer >75 år samt personer med kroniska sjukdomar och/eller immunsuppression, som ska resa i områden där smitta sprids och där nära kontakt med potentiella A/H1N1-fall anses oundviklig.

Resistensutveckling

Resistens mot neuraminidashämmarna visades under de första åren efter godkännandet i mycket låg frekvens (<1 procent) i världen och varierade beroende på läkemedel och influensavirus typ (A och B) och N-typ (N1 och N2). Situationen förändrades dramatiskt från år 2007 då en ökande resistensutveckling mot oseltamivir (Tamiflu) hos säsongsinfluensa A/H1N1 upptäcktes i stora delar av världen. Samtliga virusisolat hade H274Y-mutationen i N1-genen.



Figur 1. Verkningsmekanism för neuraminidashämmare mot influensavirus. Frisättningen av nybildade influensaviruspartiklar från den infekterade cellen inhiberas i virusets förökningscykel.



Figur 2. Resistensmekanism för oseltamivir. A. Det aktiva stället på neuraminidaset ändrar form med en fickbildning vid bindning av oseltamivir, medan zanamivir passar in utan en sådan förändring. B. Flera mutationer i neuraminidaset omöjliggör inbindning av oseltamivir genom att förhindra formering av fickbildningen. (Källa: Moscona A. N Engl J Med. 2005;353:2634 [18].)

Under säsongen 2007–2008 och på global nivå var ca 15 procent av A/H1N1-stammarna resistenta mot oseltamivir [13]. (11 procent i Sverige), och siffran för säsongen 2008–2009 är ännu högre: 98,5 procent i USA [14] och 97 procent i Europa. Den höga prevalensen av resistenta säsongsinfluensavirus förefaller likartad över hela världen. Resistensutvecklingen för oseltamivir liknar den som rapporterats för amantadin, där resistens hos säsongsinfluensa A/H3N2-stammar på 1 år i USA ökade från 14,5 procent till 92 procent år 2006.

Uppkomsten och ökningen av resistensmutationen hos A/H1N1-stammarna förbryllar och är inte kopplad till användning av oseltamivir. Dessutom har de resistenta influensastammarna samma spridningsförmåga som icke-resistenta virus och ger likartad klinisk symtombild, vilket inte var förväntat [15]. Tidigare har mutationer i neuraminidas visats vara associerade med nedsatt virulens och förökningsförmåga hos resistenta virusvarianter. De oseltamivirresistenta H1N1-isolaten har varit fortsatt känsliga för zanamivir.

I de kliniska registreringsstudierna sågs resistensutveckling mot oseltamivir hos 0,3 procent av vuxna och 4,5 procent av barn. I en senare japansk studie befanns 18 procent av 50 barn med influensa A/H3N2 som behandlats med oseltamivir ha resistent virus med olika mutationer i N2-genen (R292K, N294S eller E119V), vilket sannolikt var en följd av suboptimal dosering [16]. I stora övervakningsstudier, framför allt utförda i Japan där man använt mest influensaläkemedel i världen, har den sammanlagda oseltamivirresistensen varit 0,2 procent hos vuxna och 1,1 procent hos barn. Under säsongen 2005–2006 steg dock andelen resistenta A/H1N1-stammar i Japan till 15 procent. Resistens mot oseltamivir har också påvisats hos fågelinfluensavirus (H5N1), som infekterat människor i Sydostasien och som befunnits ha samma typ av mutation (H274Y) i N1-genen [17].

För zanamivir har ingen resistensutveckling hos immunkompetenta patienter påvisats i de kliniska studierna. Ett fall av resistens finns beskrivet hos ett immunsupprimerat barn med långdragen influensa B-infektion. I de globala övervakningsstudierna har enstaka zanamivirresistenta virusisolat påvisats. Zanamivir har dock använts lite, varför potentialen för resistensutveckling vid omfattande bruk inte är känd.

För resistensmekanismer se Fakta 2.

Det finns i dag inga rapporter om resistens mot oseltamivir eller zanamivir hos det nya A/H1N1-viruset, men eftersom

det ännu är i ett tidigt skede av smittspridningen, är det möjligt att stammen utvecklar resistens mot ett av eller båda dessa preparat. Ett scenario är att den nya H1N1-stammen plockar upp gensegment från säsongsinfluensastammarna, som ju har en utbredd oseltamivirresistens.

WHO har ett globalt nätverk som kontinuerligt följer resistensutvecklingen hos influensastammar, och övervakningen kommer nu att intensifieras under spridningen av den nya A/H1N1-influensan. Trots att man sett resistensutveckling som inte är kopplad till oseltamiviranvändning, vet man att risken för uppkomst av resistens ökar om dessa läkemedel ges i suboptimal dos. Vikten av korrekt användning av de tillgängliga influensaläkemedlen kan inte nog betonas, och förskrivning av läkemedel för hamstring inför en pandemi är olämpligt. Detta kan leda till en bristsituation där läkemedlen inte räcker till för behandling av svårt sjuka patienter och till en ökad risk för felaktig användning och medföljande resistensutveckling.

Framtiden

Hur den nya A/H1N1-influensan utvecklas är omöjligt att för-

FAKTA 2. Resistens mot neuraminidashämmare

Resistens mot neuraminidashämmare uppstår genom mutationer i den klyfta i enzymet där bindning till sialinsyra sker.

Eftersom den kemiska strukturen skiljer sig åt för läkemedlen, binder oseltamivir (Tamiflu) och zanamivir (Relenza) på olika sätt till det aktiva stället på enzymet (Figur 2). Zanamivir är mer likt den naturliga sialinsyran och passar bättre in, medan oseltamivir har en skrymmande sidokedja som kräver att en ficka bildas i klyftan innan det fäster.

Ett flertal mutationer i neuraminidaset finns beskrivna (H274Y, R292K, N294S,

E119V), vilka förhindrar den fickbildning och därmed interfererar med oseltamivirs förmåga att binda till det aktiva stället, vilket medför resistens. Detta kan vara en möjlig förklaring till läkemedlens olika resistensprofiler.

Det saknas data från kontrollerade kliniska studier som belyser risken för uppkomst av korsresistens mellan neuraminidashämmare. I cellkultur försök har vissa oseltamivirresistenta virusstammar fortfarande visats vara känsliga för zanamivir.

Ingen korsresistens föreligger mellan neuraminidashämmare och amantadin.

utse. Framtida potentiella scenarier för A/H1N1 avhandlas i en artikel som nyligen publicerats i Läkartidningen [19] och diskuteras inte här. Som redan nämnts är det mest sannolikt att ett effektivt vaccin mot den nya A/H1N1-influenzans baseras på den teknologi vi har i dag för säsongsinfluenzavacciner, förstärkt med ett adjuvans. Vid antigendrift av H1N1-virus kan vaccinet behöva uppdateras med nya stammar, och om den nya A/H1N1-influenzan fortsätter att cirkulera under flera år kommer den att inkorporeras i säsongsinfluenzavaccinet.

Inför framtida pandemihot, och de ständigt varierande årliga influensaepidemierna, vore ett vaccin som förmår ge ett bredare korsskydd av stort värde. Sådana vacciner är i klinisk fas av utvecklingen liksom andra vaccinformuleringar, tex DNA-vacciner, rekombinanta HA-proteinvacciner, viruslika partiklar och intranasala vacciner med levande attenuerade influensastammar samt nya adjuvans. Det finns ett stort be-

hov av nya antivirala läkemedel som kan kringgå begränsningarna med de nu tillgängliga medlen. Intravenösa formuleringar för att behandla svårt sjuka patienter saknas i dag.

Framsteg i våra kunskaper om mekanismer involverade i influensavirusets replikationscykel har visat på nya möjliga antivirala angreppspunkter såsom polymerashämmare och adsorptionshämmare [20]. Med tillgång till flera medel med olika verkningsmekanismer kan kombinationsbehandling tillämpas för att minska risken för resistensutveckling.

Den pågående medicinska utvecklingen kommer förhoppningsvis att kunna förbättra våra möjligheter att minska skadeverkningarna av framtida influensapandemier.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Garten RJ, Davis TC, Russel CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of Swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009 May 22. [Epub ahead of print]. DOI:10.1126/science.11176225.
- Smith G, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett J, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009. doi:10.1038/nature08182
- Katz J, Hancock K, Vegailla V, Zhong W, Lu XH, Sun H, et al. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;59:521-4.
- Novel swine origin influenza A (H1N1) virus investigation team. Emergence of novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009 May 24. [Epub ahead of print]. 10.1056/NEJMoa0903810.
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, VanKerkhove MD, Déirde T, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science*. 2009 May 11. [Epub ahead of print]. DOI:10.1126/science.1176062.
- EMA/VMP 2008. Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vmp/471703en.pdf>
- Recommendations of the Strategic Advisory Group of experts (SAGE) on Influenza A (H1N1) vaccines. May 19 2009. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/SAGEH1N1vaccinerecommendation2009_05_19.pdf
- European public assessment reports, EMA. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/daronrix/daronrix.htm> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/celvapan/celvapan.htm> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/focetria/focetria.htm> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pandemrix/pandemrix.htm>
- Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)*. 1972;70(4):767-77.
- EMA 1997. Note for guidance in harmonisation of requirements for influenza vaccines. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>
- Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai IZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Guillane-Barré syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110:105-23.
- Behandling och profylax av influensa med antivirala medel. Uppdaterad behandlingsrekommendation. <http://www.lakemedelsverket.se>
- Lackenby A, Thompson CI, Democratis J. The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;21:626-38.
- Weinstock DM, Zuccotti G. The evolution of influenza resistance and treatment. *JAMA*. 2009;301(10):1066-9.
- Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, Okomo-Adhiambo M, McClinton RC, Marshall SA, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus in the United States. *JAMA*. 2009;301:1034-41.
- Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa K, Shirashi K, Kimura K, Hayden F, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*. 2004;364:759-65.
- Uhnöo I, Linde A. Oseltamivirresistent fågelinfluensa väcker oro. Privat hamstring av influensamedel ett potentiellt folkhälsohot. *Läkartidningen*. 2006;103:298-300
- Moscona A. Oseltamivir resistance - disabling our influenza defences. *N Engl J Med*. 2005;353:2633-6.
- Linde A, Brytting M, Struwe J, Albert J. Darwins principer styr utvecklingen av A/H1N1. Evolutionen av influensavirus enormt komplex - nya influensan inget undantag. *Läkartidningen*. 2009;106:1552-5.
- Hayden F. Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold? *Clin Infect Dis*. 2009;48 (Suppl 1):S3-13.