

Influensasituasjonen nasjonalt og internasjonalt

Per Bjark,

Rådgiver/lege, OUS/Rikshospitalet

Regionalt smittevernmøte

Oslo 12.12.2017

Influensavirustyper

- A, vanligst og viktigst m.h.t. alvorlig sykdom. Kun denne av interesse i pandemisk sammenheng.(1933 første humane isolat. «A»)
- B, "mellomtype" influensa, ofte bare som en febril, litt sterkere forkjølelse; litt mer gastrointest.sympt. enn ved influensa A.(Første isolat 1940) Endrer seg sent:"Evolutionary equilibrium" in humans.(Fields 2013).
En del pediatrike ettersykdommer (myositt, Reye syndrom, o.a.)
- C, uviktig, oftest udiagnostiserte milde infeksjoner; antas meget vanlig, nesten alle har antistoff i ung voksen alder.(Første isolat 1947.)
- (D, nokså nytt, påvist hos kveg, hest og gris, ikke kjente humane tilfeller,men påvist seropositivitet bl.a.hos personer som arbeider med hest.)
- Alle er RNA-virus tilh. Orthomyxoviridae-familen.
- A og B med 8 veldefinerte RNA-segmenter, C med 7 RNA-segmenter

Influensavirus' utbredelse

- A er utbredt i dyreverdenen, spesielt blant fugler ("vannfugler"), rammer pattedyr (spes.svin) og mennesker. «Alt kommer fra fuglene»(og «alt begynner i China»!, gunstig biotop!)
Kan endre egenskaper og bli mer patogen gjennom pattedyr (spesielt svin).
- B har (trolig) bare mennesker som vert. To grupper («Victoria-like» og «Yamagata-like»). Har aldri utløst noen pandemi.(«...lack substantial animal reservoirs and therefore do not cause pandemics»; ref.Krammer & Palese 2015.)

H- og N-elementene hos influenza A

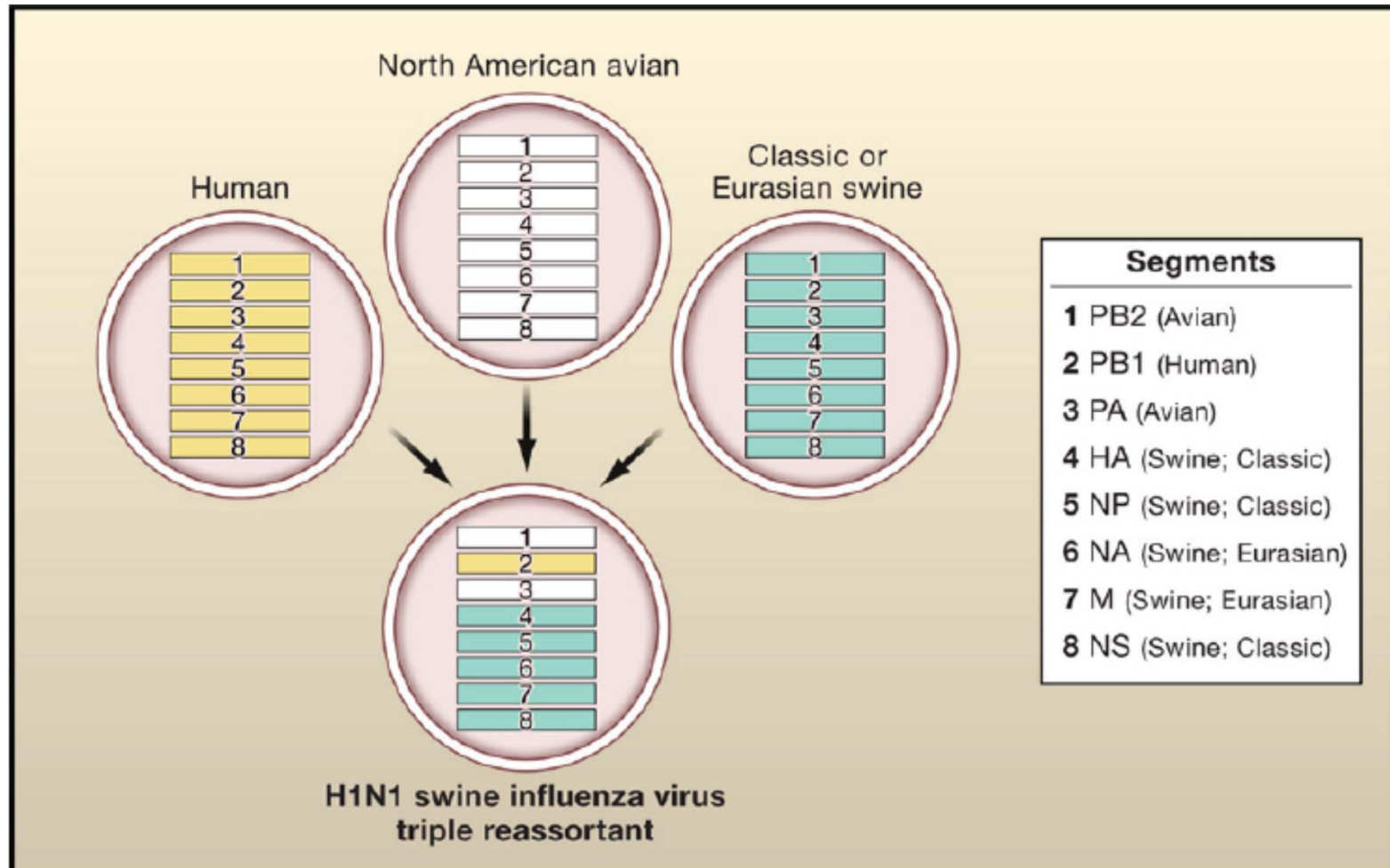
- Viktige byggestener og patogenitetsfaktorer:
 - - Hemagglutinin, H1-H16(-17)
 - - Neuraminidase, N1-N9 (N10 ikke ved infl.A)
 - - Begge er glykoproteiner på virusets overflate
- De fleste finnes i forskj. fugleinfluensavirus(stort reservoar!)
- **Kun 3 hemagglutinin typer(H1, H2 og H3) har gitt utbredt human infeksjon (m/interhuman spredning).**
- Hemagglutinin binder viruset til celler før integrering i cellene og er viktigste antigene determinant.

Pandemisk begynnelse

- Virus fra et dyrereservoar (H5N1, H7N9) kan krysse artsbarrierer og forårsake sykdom hos mennesker, men resulterer normalt ikke i noen pandemisk spredning.
- «Kassettoppbyggingen» av influenzavirus muliggjør blanding («reassortering») av det genetiske materiale fra animalsk virus(fugl,svin) og humant virus og man kan da få nytt virus som evner å spre seg interhumant.

Krammer & Palese 2015 Nature Rev.

2009-viruset, reassorteringen



Anm: noen karakteriserer det som quadruple reassortment

Fra: Wang & Palese: Unraveling the mystery of swine influenza virus, Cell, 2009;137,983-985

Influensapandemier, 4 siste:

- **Spanskesyken** 1917-18. Infl A, H1N1.
- **Asiasyken** 1957, Infl A, H2N2(reassort.H1N1 med fugl H2N2),med flere mutanter senere kjent med forskjellige reseptorbindinger.
- **Hong Kong** influensa, 1968, Infl.A,H3N2 (fra fuglereservoar)
- **Pandemien 2009**, reassortert svineinfluensa H1N1. («All pandemic strains are not created equal.»Palese, Cell 2009)

Komm.:Dvs de3 siste pandemier alle utløst ved reassortering mellom humant og zoonotisk virus.1918-viruset fortsatt gjenstand for diskusjon. («1918 H1N1 pandemic virus remains largely controversial».Ref. M Richard & R A M Fouchier 2016(Rotterdam).)

2009-pandemien

- Hvordan passer forløp/observasjoner med basisoppbygning og reseptoraffinitet?
- De som ble alvorlig syke eller døde opplevde konsoliderende pneumonitt og respirasjonssvikt. Illustrerer virus både med α -2,6 og α -2,3 reseptoraffinitet, slik som ventet.
- Manglet PB1-F2, et protein (interferonantagonist, pro-apoptotisk effekt) som er markør for virulens (var + i 1918, 1957 og 1968-virusene), "suggesting a mild disease" (Wang&Palese, Cell, juni 2009).
- De alvorligst syke og døde hadde lav gjennomsnittsalder sammenlignet med sesonginfluensa. (De hadde ikke "opplevd" H1N1- virus før!)
- Mange eldre hadde bare mild sykdom, passer med restimmunitet (trolig cellulær) etter tidligere gjennomgått H1N1-infeksjon, samtidig med at det var et PB1-F2 negativt virus.

Hva spådde eksperter tidlig i 2009?

- Influentaen forsvinner av seg selv, "brenner ut" epidemisk; ikke så sannsynlig.
- Mild pandemi om noen mndr. meget mulig (jfr mangel på PB1-F2-proteinet).
- Obs. for α -2,3 reseptoraffinitet!(Rotterdamstudien ikke publisert ennå.)

Alvorlig pandemi etter nye mutasjoner eller ny reassortering tenkelig, men kanskje mindre sannsynlig enn en mild pandemi.

Ref.A.Osterhaus ECCMID

Helsinki 17.5. 2009

Hva skjer etter pandemien?

«After a pandemic, the virus that caused it usually establishes itself in the population, starts to drift antigenically owing to human herd immunity and becomes a seasonal influenza virus.

Ref.Krammer & Palese 2015 Nature rev.

Komm.: Det er nettopp det som har skjedd med A(H1N1).09pdm.

Hva kan mutasjon i hemagglutininet bety?

- **Små endringer kan bety endret reseptorspesifisitet og –affinitet!**

- Påvist tidligere for et annet H1N1-virus:

Dokumentert at én variant har ren α -2,6-reseptoraffinitet, en annen av samme virus blandet 2,6- og 2,3-reseptoraffinitet.

Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. J.Mol Biol. 2006; 355: 1143-55. Stevens et al.(Palese's lab.)

- Det samme antatt i Nederland ved H7N7-utbruddet i 2003.(Mutert virus hos den eneste som døde.)
- Årets erfaring med H3N2 i omløp versus vaksinens H3N2-komponent basert på dyrkning i egg viser små endringers betydning for vaksineeffekten.

Artsbarrieren

- Hemagglutinin (HA) viktig for virusets evne til å infisere celler
- HA bindes til sialinsyrereseptorer kjedet til galaktose på celleoverflaten
- **Humane virus:** preferanse galaktose sialat α -2,6 reseptorer på luftveiseepitel
- **Aviære virus:** preferanse galactose sialat α -2,3 reseptorer på tarmepitel. (Hos vadefugler er influensa tarmsykdom.)
- Kyllinger, griser og mennesker både galactose α -2,6 og 2,3 på luftveiseepitel
- Hos mennesker mest **galactose α -2,3 i dype luftveier**
- Conjunctiva: α -2,3-reseptorer. (Ref. Nederland 2003, H7N7)
- **Én mutasjon kan endre bindingsspesifisiteten til virus!**

Influenza, nyere virus (1)

•USA, Fort Dix-epidemien, NJ, 1976 svineinfluensa H1N1

>200 alvorlig syke, 1 dødsfall; stoppet ved vaksinasjon?
Interessant parallell til A(H1N1)Mexico 2009 og et «riktig» hemagglutinin. Kunne blitt en pandemi?

•Hong Kong 1997, hønseinfluensa H5N1.

Tidlig: 18 verifiserte humane tilfeller, 6 døde. H5 til da ukjent som menneskeinfeksjon. Lite eller ingen interhuman transmisjon. Senere sporadiske i flere land. (Smittsomme mutasjoner ikke oppstått, reassortment med annet influensavirus skjer ikke(?), samt et «feil» hemagglutinin.)

Influenza, nyere virus (2)

- 2010 hos gris USA, «**H3N2v**», primært H3N2, men med 1- flere genkassetter fra A(H1N1)pdm09 svineinfluensa.
- Kjent siden 2011 hos mennesker.
- Reassorteringsvirus (44 genotyper) med gener fra fugl, gris og humant influensavirus som det pandemiske 2009H1N1.
- Smitter lettere humant enn vanlig svineinfluensa, grad av interhuman smitte uviss.
- De fleste tilfeller milde, tilnærmet som et sesongvirus.
- Så langt ikke beskyttet av de utviklede influensavaksiner.
- Antivirale midler som oseltamivir og zanamavir virker.
- Overvåkes kontinuerlig av CDC.

Influenza, nyere virus (3):

- Hong Kong 1999, fugleinfluenza, **H9N2**, noen humane tilfeller har vært påvist, men ikke interhuman smitte.
- **Nederland 2003**: fuglepidemi, **H7N7**, helt ny variant! (fra ender). Sterk α -2,3 reseptoraffinitet. Humane tilf. mest som conjunctivitt (α -2,3!), en del LVI, få NLVI. (1 dødsfall, ♂, veterinær, konsoliderende pneumonitt, mutantvirus, mer virulent i museforsøk.) Slaktet 30 mill. broilere og høns.
- Sør-øst Asia og flere land i andre regioner fra 2003 og fortsatt: spredte tilfeller fugleinfl. **H5N1**, de fleste humane tilf. etter kontakt med syk fugl, minimal interhuman smitte. Ca 50% dødelighet. (WHO's siste rapporterte: gutt † sept. 2017, Indonesia)

Influenza, nyere virus(4):

China 2013 (Shanghai og 3 nærl. prov.): Nytt: **A(H7N9)**

5 vinterepidemier fra 2013 (135 humane tilf.)-2017(759tilf.)

Kumulert WHO-tall i 27.09.2017: 1564.(Døde>600++)

I utgangspunktet resultat av en reassortering mellom minst 4 typer fugleinfluenza.2017 mutert fra lavpatogen(LPAI) til høypatogent (HPAI), men de humane tilfellene kommer vesentlig som før.

Usikkert mht interhuman smitte, "no evidence of sustained human-to-human transmission".

Men: H7N9 det «nonH1-H3» med størst pandemipotensial? (evt. etter mer reassortering med det nye H9N2?)«Candidate vaccine virus» sikret i samarbeid med WHO.

Ref MMWR september 2017 og Richard & Fouchier 2016. WHO 26.10.2017.

Kan man gjøre noe med H7N9-viruset?

- I China startet omfattende vaksinerings av «poultry» med en kombinert H5 + H7-vaksine
- Sentrale pålegg til provinsene om rapportering og forebyggende tiltak.
- Vurderer smittevei ved alle innrapporterte humane tilfeller.
- Forsøker å innarbeide hygienetiltak (markeder, håndhygiene, unngå unødig kontakt med levende fjærfe)

Influenza, nyere virus (5):

- Et fugleinfluenza virus **H5N8** funnet i China siden 2010.
- Kjent utbrudd i Sør-Korea.
- Sporadiske funn hos fugl: Nord-Amerika, Afrika, Europa, Russland.
- Klassifisert som høy-patogent.
- Virulent hos mus (det er ikke H5N1).
- Mutasjon har gitt sterk økt polymeraseaktivitet og replikasjon i pattedyrceller.

M.D.Tate: Virulence 2017.(fra Australia)

H5N8-virus pr nå

Ingen humane tilfeller påvist (men et nær beslektet, H5N6 har vært påvist hos mennesker i China).

Påvist mutasjoner som i cellekultur har dokumentert øket virulense.

Noe bekymring for eventuell reassorterings-virkning med H5N1.

Immunitet hos mennesker?(«Minimal», WHO 2016)

Ref.M D Tate: Virulence 2017

www.who.int/influenza

WHO pr. 28.09.2017

1. «The overall public health risk from currently known influenza viruses has not changed.»
2. «Further human infections with viruses of animal origin are expected.»
3. H5-virusspredning blant mennesker: «likelihood is low».(Global forekomst hos fugl nå.)
4. A(H7N9):«not acquired the ability of sustained transmission among humans»
5. A(H1N2)v i USA: svin; menneske: mild, sjelden, uten interhuman smitte (2005-2017:11reg.CDC.)

Når får vi en ny pandemi?

- Med et "konvensjonelt" pandemisyn neppe før om 20-30 år. Men: H1N1/2009-pandemien var en overraskelse for ekspertene.
- Kanskje H2, ~fraværende fra 1968, aktuell for tidligere pandemi ("receiving more attention", ref. Fields 2013)
- Annen hemagglutinin- og neuraminidase-sammensetning? Neppe utenfor H1-H3.
- **Alvorlig fugleinfluensabasert pandemi (H5 eller andre non-H1-H3, H7N9?) forutsetter virus med "normal" interhuman smitte (α -2,6-avhengig) og α -2,3 reseptor-affinitet. Har ikke sett det til nå.**

Hva kan karakterisere et nytt og livstruende pandemivirus?

Sannsynlige essensielle **egenskaper og trusler**:

- Ha også galaktose sialat α -2,3 reseptoraffinitet («nødvendig» for høy alvorlighetsgrad?).
- Mutasjoner med lettere "viral entry".
- OBS for affinitet til andre celler/vev enn conjunctiva og luftveier ("bred vevstropisme"). (Myocard?!)
- Evt.fækal-oral smitte og "effektiv" neuraminidaseproduksjon med "god" viral release vil være farlig.
- Liten påvirkelighet av kjente antivirale medikamenter.

Pandemivaksine (1)

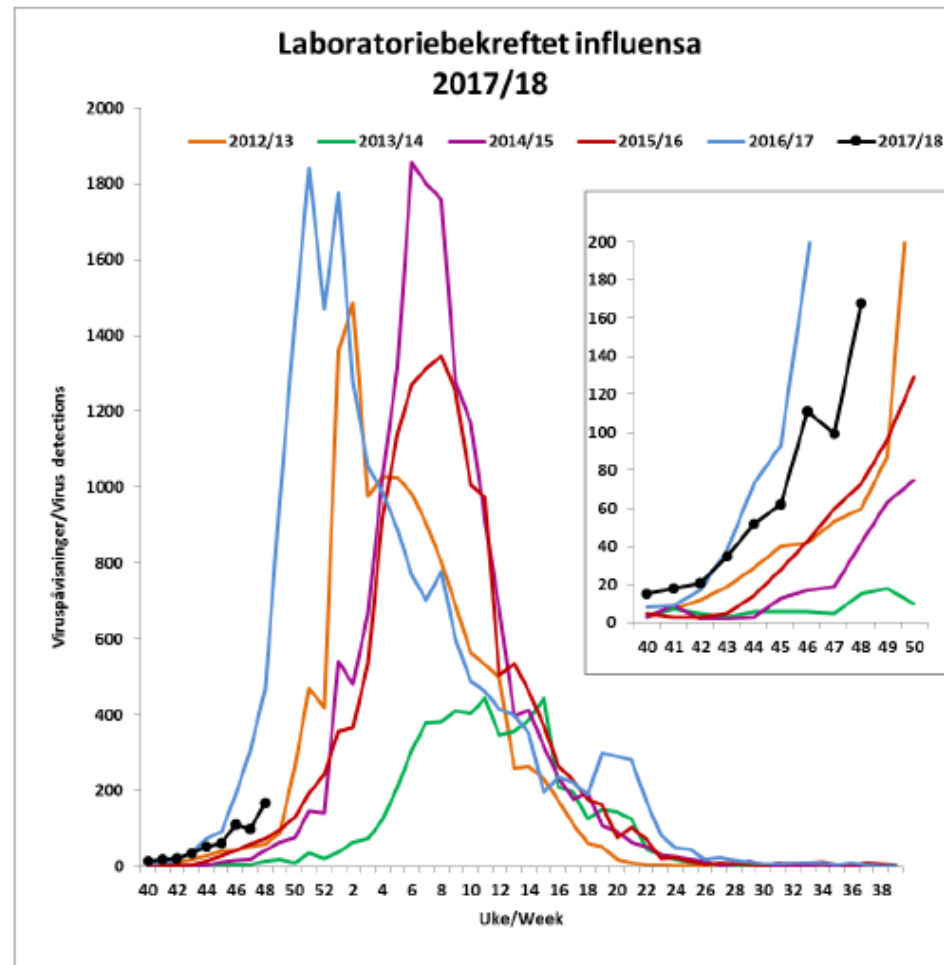
- Vaksinasjon nytter, ingen grunn til å tro at en pandemivaksine skulle være dårligere. Man får både antistoffrespons og noe cellulær immunrespons.
- Kan ikke forutsi hvilket virus man får i en ny pandemi. Problem: få frem nok i tide etter utbrudd og utbruddsvirusets karakterisering.
- Fremstillingsmåte: egg (eller noe på cellekultur?)
- Bredtvirkende immunrespons mot "conserved portions" av hemagglutinin?
("Universell influensavaksine" kan tenkes utviklet)
- Bruk av evt. adjuvans? (Narkolepsi etter Pandemrix 2009, kontaminert skvalen??, sannsynligvis ikke forklaringen!)

Pandemivaksine (2)

- Ny kunnskap om immunresponsen overfor bestemte strukturer på influensavirus åpner for fremstilling av «broad protection» vaksine.
- En M2-protein basert vaksine (stabilt membranprotein med god ytre eksponering)?
- Vaksine med M1 («conserved matrix protein») med bedre cellulær immunrespons?
- «Påkobling» av en neuraminidase, men viktig hva man da kobler det til.

(Krammer & Palese, Nature Rev. 2015)

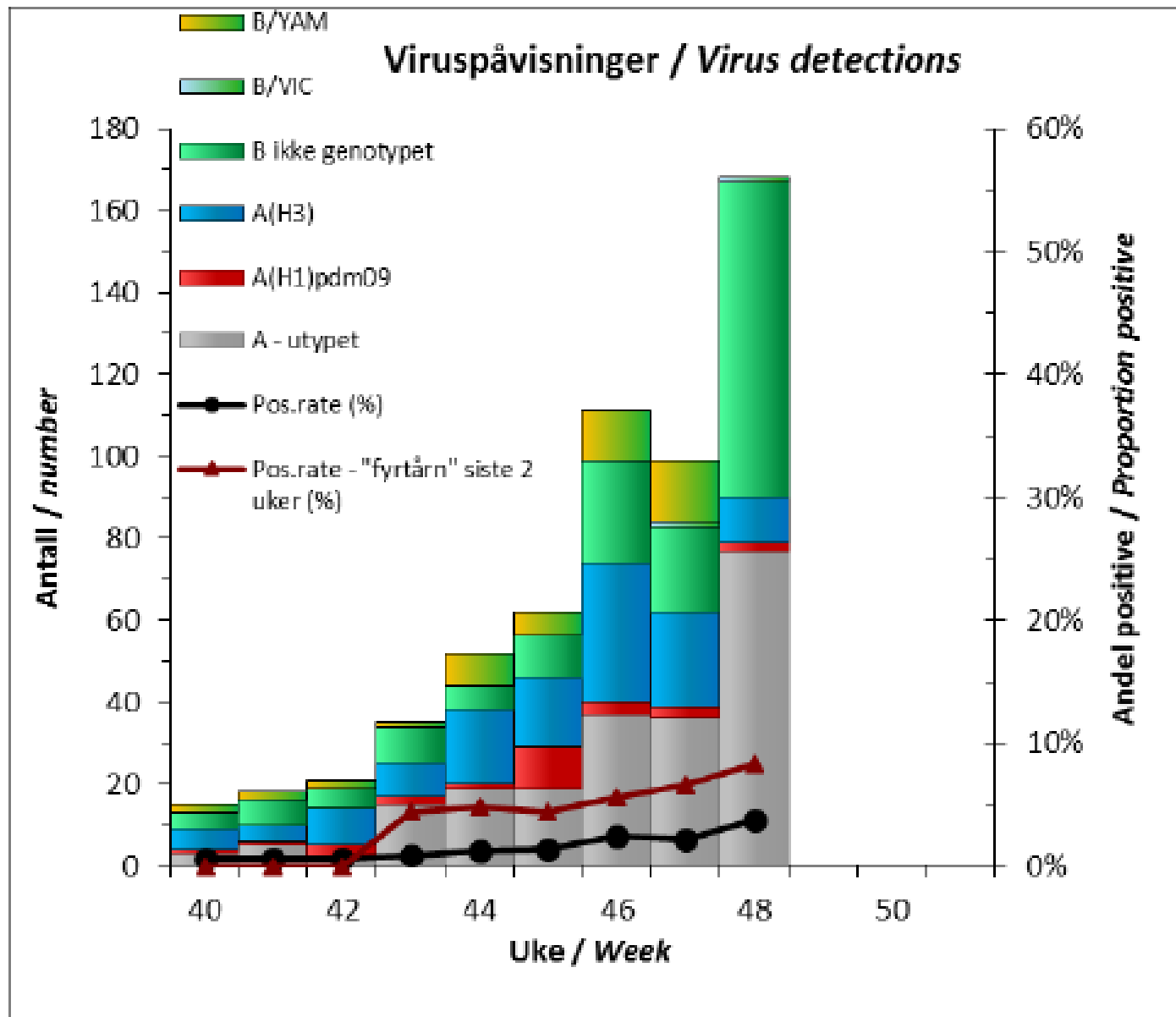
Norge, status inneværende sesong:



Figur 3. Ukentlig antall influensaviruspåvisninger denne sesong sammen med data fra tidligere sesonger. Data for siste uke er ikke fullstendige og kan bli endret.

FHI
pr.uke
48/2017

Norge, status inneværende sesong:



FHI
pr.uke
48/2017

Får vi en kraftigere H3N2-influensa denne sesongen?

Australsk erfaring for inneværende sesong:

- Høy A(H3N2)-aktivitet.
- Vaksineeffekt mot denne svak.(Noen grad av antigen drift som vaksinen ikke dekker.)
- Mange innmeldte influensatilfeller.
- Mange tyngre tilfeller.

Sullivan & al. Euro Surveillance 22.okt.2017

Paules & al.(inkl.Anthony Fauci, NIH) NEJM29.nov.2017

Oppsummering

- Smitte med nye typer zoonotiske influensavirus er sjelden, men vil oppstå og innebære enkelttilfeller (mest sannsynlig) m/alvorlig sykdom, høy dødelighet og stor belastning i sykehus.
- Nærkontakt med syke dyr sannsynlig i starten, videre interhuman smitte uforutsigelig, avhenger av α -2,6-reseptoraffinitet.
- Høyspesialisert viruskarakteristikk kreves (reseptoraffinitet viktig, virulensproteiner).
- Epidemiologiske opplysninger om tilsvarende virus vesentlig.
- Effekt av antivirale midler vil i utgangspunktet være usikker.
- Vaksineutvikling tar p.t. påregnelig ca 6 måneder, men tidligere hvis det er et kjent virus.
- Nye rutiner og råd vil komme i takt med ny kunnskap.

Noen litteraturreferanser

1) Pappas C & al: Receptor specificity and transmission of H2N2 subtype viruses isolated from the pandemic of 1957. PLoS ONE 2010, e11158. (Fra CDC og Harvard. God på reseptordrøftelse og – variasjoner/mutasjoner. Må ha α -2,6 bindingsevne for human spredning.)

2) Joseph U & al.: Adaptation of pandemic H2N2 influenza A viruses in humans. J Virol 2015, 2442-7. (Fra Rotterdam, Singapore og sentra i USA. Litt tung artikkel som drøfter **A(H2N2)** som nytt pandemivirus siden personer <50 år er en immunologisk «naive population».)

3) Kile JC & al.: Update: increase in human infections with novel asian lineage avian influenza A(H7N9) viruses during the fifth epidemic – China, October 1, 2016–August 7, 2017. MMWR sept. 8, 2017. (God oppdatering om dette viruset. Høy dødelighet hos mennesker, men humane tilfeller er «rare and no efficient or sustained human-to-human transmission has been detected».)

4) CDC: Prevention strategies for seasonal influenza in healthcare settings. 2017. (En detaljert gjennomgang av tiltak i sykehus. Betoner sterkt verdien av vaksinasjon.)

5) Vaarala O, Partinen M & al: Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza (H1N1) pandemic vaccines: implications for Pandemrix-associated narcolepsy risk. PLOS ONE 15. desember 2014. («...our results move the focus from adjuvant(s) onto H1N1 viral proteins»). Den antigene komponent var fremstilt på litt forskjellig måte i de to vaksinene Pandemrix og Arepanrix. Forøvrig er vevstypeassosiasjonen klar: risiko for narkolepsi bare hos HLA DQB1*06:02 positive.)