

Selv om vaksineutvikling er et prioritert mål, er det helt nødvendig at vi utnytter andre strategier for å beskytte oss mot SARS

Vil en vaksine redde oss fra SARS?

Aldri før har vi fått så mye kunnskap om en infeksjonssykdom i løpet av så kort tid som vi har for SARS. De første tilfellene hos mennesker opptrådte sannsynligvis i november 2002. SARS ble erkjent som en helt ny infeksjon hos mennesker i mars 2003 (1). På under to måneder ble både årsaken identifisert og det aktuelle virusets arvestoff sekvensert (2). Med et slikt tempo er det fristende å tro at de fleste problemer sykdommen skaper vil være løst i løpet av kort tid. For en infeksjonssykdom er den mest effektive løsningen en vaksine.

SARS-viruset er et coronavirus. Det skiller seg betydelig fra andre kjente coronavirus – så mye at det er plassert i en egen gruppe, forskjellig fra de tre gruppene coronavirus hittil har vært inndelt i. Coronavirus er årsak til en rekke forskjellige infeksjoner hos mennesker og dyr. Hos mennesker gir de først og fremst vanlige forkjølelser, hos dyr en rekke forskjellige infeksjoner, særlig i luftveier og i mage-tarm-systemet. Sannsynligvis har SARS-viruset tidligere gitt infeksjoner hos en dyreart, men vi vet ikke hvilken. Vi vet heller ikke hva som har fått viruset til å begynne å angripe mennesker.

Infeksjoner med coronavirus er av stor betydning innen forskjellige typer husdyrhold. Det har derfor vært gjort mange forsøk på å utvikle vaksiner mot disse infeksjonene, stort sett med begrenset suksess. Levende, svekkede vaksiner mot infeksjos bronkitt-virus (IBV) hos høns har hatt en viss effekt, men samme tilnæringsmåte har vært mindre vellykket for andre infeksjoner (3). I den senere tid har forskningen vært konsentrert om nukleinsyre-vaksiner, vaksiner med bruk av levende vektor og peptidvaksiner. Det foreligger mange spennende forskningsresultater, men foreløpig ikke noen brukbare vaksiner.

Noen forutsetninger må være til stede for at en vaksinestrategi skal ha mulighet for å lykkes: Gjennomgått sykdom må gi opphav til langvarig immunitet, noen immunogene epitoper på agens må være ganske permanente, og immunreaksjonen må ikke i seg selv være årsak til de alvorlige symptomene. For SARS vet vi at rekonvalesenssera nøytraliserer virus i kultur, hvilket tyder på at det foreligger en viss funksjonell immunitet, men vi vet ikke noe om varigheten. Immuniteten mot de coronavirus som gir forkjølelse, er for eksempel ganske kortvarig (4). Det var riktignok bare små forskjeller mellom de to første SARS-virus som ble sekvensert, men coronavirus har generelt stor evne til å mutere.

I en artikkel inndeles SARS-virus i to distinkte genotyper, og en rekke andre forskjeller beskrives (5). Det er også forhold som antyder at forverringen i sykdommens annen uke, spesielt lunge-skadene, mest sannsynlig skyldes immunologiske mekanismer knyttet til for kraftig respons hos verten (6). Til sammen peker denne kunnskapen mot at vaksineutvikling vil være vanskelig, men det er ikke noe som sier at det er umulig.

Klassiske virusvaksiner består enten av hele eller deler av inaktiverte virus eller levende, svekkede virus. Vaksiner med inaktiverte coronavirus har ikke vist seg virksomme i dyr. Få tror at en så enkel vei kan føre frem. Risikoen ved en levende, svekket vaksine oppfattes foreløpig som for stor i forhold til SARS. Siden genomet er kjent, er det derfor sannsynlig at de fleste vaksineforskere vil

satsse på en strategi bygd på genteknologi. Her er det mange spennende muligheter, men også langt å gå. Vaksineutvikling vil kreve eksakt kunnskap om hvilken immunitet vi vil frem til, hvilke epitoper som gir opphav til denne immuniteten, og hvordan vi ut fra gensekvensen kan fremstille disse epitopene med riktig konfigurasjon. Samtidig må vi være klar over at det ennå ikke er tatt i bruk noen human vaksine utviklet etter slike prinsipper. Vi vet også at det har vært vanskelig å gjøre peptider og nukleinsyrer tilstrekkelig immunogene i mennesker. Behovet for nye og bedre adjuvantia vil sannsynligvis melde seg. Det vil således kreve betydelig nybrottsarbeid å komme frem til en vaksinekandidat etter ett av disse prinsipper.

Men selv når en kandidat er klar, gjenstår det mye arbeid før vi er i nærheten av en vaksine. Prekliniske studier i dyr må vise at preparatet neppe fører til alvorlige reaksjoner og bør gi et utgangspunkt for dosestørrelse og vaksinasjonsregime. Sikkerhet og effekt må dokumenteres gjennom kliniske utprøvinger. Med en genteknologisk tilnærming vil vaksinen langt på vei være en eksperimentell vaksine. Derfor vil kravene til klinisk dokumentasjon av sikkerheten være særlig strenge, og antakelig forutsette nitid oppfølging av minst et par tusen personer.

Siden kunnskapen om så vel sykdom som immunitet er begrenset, vil det være helt nødvendig å dokumentere effekten gjennom en beskyttelsesstudie. En placebokontrollert beskyttelsesstudie vil alltid kreve tid til å samle tilstrekkelig mange tilfeller for et statistisk holdbart resultat. Et enkelt overslag viser derfor at når vaksine-kandidaten foreligger på laboratoriebenken, vil nødvendige prekliniske og kliniske studier og utarbeiding av dokumentasjon ta minst tre til fem år. Det er sannsynligvis en god stund til kandidaten foreligger.

Selv om vaksineutvikling er et prioritert mål, er det helt nødvendig at vi utnytter andre strategier for å beskytte oss i tiden som kommer. Diagnostikk, isolasjon av smittede og oppsporing av kontakter kan virke tungvint, men det er de midlene vi har til å holde sykdommen under kontroll i de nærmeste årene.

Hanne Nøkleby
hanne.nokleby@fhi.no

Hanne Nøkleby (f. 1948) er avdelingsdirektør ved Avdeling for vaksinasjon og immunitet, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Forfatteren har mottatt forelesningshonorar fra GlaxoSmithKline og Merck.

Litteratur

1. Outbreak news – Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78: 81–4.
2. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003 May 1 online www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085953v1 (27.5.2003).
3. Ignjatovic J, Sapats S. Avian infectious bronchitis virus. *Rev Sci Tech* 2000; 19: 493–508.
4. Haug C. Mikroterrorister med egen agenda. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1313.
5. Ruan Y, Wei CL, Ling AE, Vega VB, Thoreau H, Yun STS et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003; 361: 1779–85.
6. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767–72.