

Silje Torgersen, Padiya Passi og Heidi Frostrud

Hvorfor tar det tid å fremstille en vaksine mot SARS-CoV-2 på markedet?

Coronavirusene sin oppbygging og hvordan oppbyggingen utfordrer utviklingen av en vaksine.

Bacheloroppgave i Bioingeniør

Veileder: Anne S Røsvik og Yanran Cao

Mai 2020

Silje Torgersen, Padiya Passi og Heidi Frostrud

Hvorfor tar det tid å fremstille en vaksine mot SARS-CoV-2 på markedet?

Coronavirusene sin oppbygging og hvordan oppbyggingen utfordrer utviklingen av en vaksine.

Bacheloroppgave i Bioingeniør
Veileder: Anne S Røsvik og Yanran Cao
Mai 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for naturvitenskap
Institutt for biologiske fag Ålesund



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Metoden for å finne gode og relevante forskningsartikler har vært utfordrende og spennende. Det har vært en spesiell opplevelse å søke etter forskningsartikler som omhandler en pågående viruspandemi. Det ble søkt etter kilder i starten av oppgaven. Det er naturlig å tro at nyere og mer utfyllende forskning har blitt tilgjengelig siden de første kildesøkene, som har blitt lagt til grunn for denne oppgaven. Det har vært svært begrensede muligheter for å benytte andre søkemotorer enn internett, som har vært en av flere utfordringer med å skrive denne review artikkelen. Anbefalte oppslagsverk til oppgaven har ikke alltid vært tilgjengelig på nett, og i og med at bibliotekene er stengt har det vært utfordrende å oppdrive ønsket litteratur. Dette har gjort store norske leksikon og lignende til mer aktuelle oppslagsverk i mangelen på alternativer. Vi har heller ikke fått møte hverandre under oppgaveskrivingen, noe som kan være en utfordring når vi ikke får satt oss ned og planlagt sammen. Vi har jobbet på legekantor og sykehus samtidig, som har gjort det vanskelig å arbeide med oppgaven sammen. Vi har ofte jobbet til forskjellige tider og har måttet benytte Facebook grupper for å oppdatere hverandre på nye deler til teksten. Det har vært visse utfordringer med å velge forståelige og kunnskapsrike artikler som inneholder informasjon som vi ønsket og trengte til oppgaven. Vi har sittet mange timer med å bla igjennom flere titalls kilder, hvor alle eller ingen har virket relevante. Midt i en uvirkelig hverdag, har det vært spennende å sette seg litt ekstra godt inn i nøyaktig hvordan dette viruset er bygget opp. Det har likevel vært en interessant og kunnskapsgivende oppgave som har lært oss mye om coronavirus og vår evne til å fungere som en gruppe på hver vår side av landet.

Sammendrag

Den 11. mars 2020 ble utbruddet av Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) erklært som en global pandemi. Viruset spredde seg raskt, og har rammet 213 land, områder og territorier. Det fører til luftveisinfeksjonen (covid-19), og for utsatte pasientgrupper kan dette være en livstruende tilstand. Helsepersonell er også i utsatte posisjoner med mye pasientkontakt og andre mulige smittebærere. Det beste forsvaret mot SARS-CoV-2 vil være en vaksine, som ikke vil være klar før om tidligst 12 måneder. Denne oppgaven bygger på et minimum av 10 forskningsartikler, og problemstillingen tar utgangspunkt i coronavirusene sin oppbygging og hvordan dette utfordrer utviklingen av en vaksine mot SARS-CoV-2. Søkemotorer som PubMed og MedLine har vært hovedkilden til

informasjon. Det blir lagt vekt på ulike aspekter som kompliserer utviklingen av en velfungerende vaksine mot SARS-CoV-2. Deriblant virusets evne til mutasjon da det allerede er påvist tre mutasjonsvarianter av SARS-CoV-2. Det blir gjennomgått hva man frem til nå vet om det nyopptagede SARS-CoV-2, blant annet dets oppbygning med en helikal symmetrisk nukleokapsid, som ikke er spesielt vanlig blant positiv-sense RNA virus. Videre presenteres smittemåter og inkubasjonstid. Det blir gjennomgått ulike typer vaksinemodeller, og en sammenligning av tidsbruken for ordinær og fremskyndet vaksineutvikling; hvordan en vaksine kan fremstilles på 12 måneder, fremfor de vanlige 10 årene. Innføring av vaksiner i Norge baseres på globale retningslinjer for et standardisert, transparent og kunnskapsbasert system. Til slutt belyses også etiske aspekter ved en for rask vaksineutvikling, og blir satt i sammenheng med tidligere erfaringer fra verdensomspennende epidemier og pandemier og økt vaksinemotstand. Forskning for å forstå det nye SARS-CoV-2 er tidkrevende, samtidig som prosessen med vaksineutviklingen vil kreve tid. Balansegangen mellom en rask nok og trygg nok vaksineutvikling er et dilemma. Samtidig skal samfunnet ha tillit til at den er trygg å ta. Alle disse faktorene er avgjørende for hvorfor en vaksine må ta tid.

Abstract

On 11th of March 2020, the outbreak of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was declared a global pandemic. The virus has spread effectively, with confirmed cases of coronavirus disease of 2019 (COVID-19) in 213 different countries, areas and territories. SARS-CoV-2 causes the respiratory infection COVID-19, which can be life threatening to vulnerable patient groups. Health care workers are also at high risk due to close contact with patients and other potential carriers. A vaccine against SARS-CoV-2 will effectively stop the spread of the virus, but developing one will take at least 12 months. The object of this study is based upon the minimum of 10 other scientific papers, and gives an insight of the complex genomic structure of SARS-CoV-2 and why this causes challenges in vaccine development. Search engines like PubMed and MedLine have been the main sources of information. Other aspects which challenges the development of a new vaccine against SARS-CoV-2 have been mentioned. Including its abilities for mutation, three variants have been identified up to this point. There will be a presentation of what is known about the newly discovered SARS-CoV-2, including its structure of a helical symmetric nucleocapsid,

Review: Hvorfor tar det tid å fremstille en vaksine mot SARS-CoV-2 på markedet?

which is uncommon for similar positive-sense RNA viruses. Furthermore, transmission pathways and incubation time of the virus will be mentioned. Different types of vaccine models will be presented, along with a comparison of the process traditionally and an expedited process; how a vaccine can be developed in 12 months and not 10 years.

Implementation of vaccines in Norway is based upon global recommendations to achieve a standardized, transparent, and knowledge-based system. Furthermore, the ethics of an expedited vaccine development will be mentioned and is compared with earlier cases of global epidemics and pandemics along with increased vaccination resistance. The understanding of the new SARS-CoV-2 is time consuming, as well as the process of developing new vaccines. There is a fine line between quickly producing a new vaccine, while also maintaining the populations trust in the safety of the vaccine. All these factors are crucial to why a vaccine development cannot be rushed.

Innhold

| | |
|--|-----------|
| 1. Introduksjon | 4 |
| 1.1 Bakgrunn | 6 |
| 1.2 Coronavirus..... | 6 |
| 1.2.1.Klassifisering | 7 |
| 1.2.2. Virusstruktur og genomisk organisering | 8 |
| 1.2.3. Smittemåter og inkubasjonstid..... | 10 |
| 1.3 Hva er vaksiner og hvordan produseres og testes de? | 10 |
| 1.3.1 Levende (svakkede/atternuerte) vaksiner: | 11 |
| 1.3.2 Inaktiverte (drepte) vaksiner: | 11 |
| 1.3.3 DNA-vaksiner..... | 12 |
| 1.3.4 Vaksineutviklingsfasene | 13 |
| 1.3.5 Prosessen fra forslag til innføring av ny vaksine i Norge | 16 |
| 1.3.6. Hurtige metodevurderinger og CEPI | 18 |
| 1.3.7. Videre arbeid etter innført vaksine..... | 18 |
| 1.4 Etiske vurderinger..... | 19 |
| 2. Metodebeskrivelse | 20 |
| 2.1. Datainnsamling..... | 20 |
| 2.2. Datautvalg | 21 |
| 3. Resultat..... | 23 |
| 4. Diskusjon og konklusjon..... | 24 |
| 5. Referanser..... | 28 |

1. Introduksjon

Denne review oppgaven handler om hvorfor det tar tid å fremstille en vaksine mot SARS-CoV-2 på markedet. Problemstillingen går innunder coronavirusene sin oppbygging og hvordan oppbyggingen utfordrer utviklingen av en vaksine.

Denne delen vil ta for seg ordforklaringer som er relevante for oppgaven. Deretter vil coronavirus beskrives, hvor det legges vekt på hvordan de er bygget opp, genom og kort om hvorfor det er så virulent. Vi vil deretter presentere den tidkrevende prosessen hvor vaksiner utvikles. Til slutt vil vi beskrive hvorfor det er så utfordrende å fremstille en vaksine mot Coronavirus og spesielt Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Den pågående Coronavirus pandemien er det tredje kjente tilfellet på 20 år som omhandler et utbrudd av en Coronavirus type. Viruset som ble først identifisert i midten av 1960-tallet (1, 2), hadde frem til 2002 ikke vært ansett som patologisk for mennesker (3). Det har hittil ikke blitt fremstilt en vaksine mot noen typer Coronavirus (2, 4). Samtidig som SARS-CoV-2 pandemien herjer i 2020 viser dette et sterkt behov for en fungerende vaksine mot denne typen virus.

Verdens helseorganisasjonen, WHO, definerer pandemi som en verdensomspennende spredning av en ny sykdom (5). Pandemi omtales også som en global epidemi, der epidemi er en sykdom med økt hyppighet og utbredelse eller økt hyppighet av dødsfall, blant en gruppe mennesker innenfor et definert tidsrom (6).

Vert-spesifisitet avgjør hvor lett virus kan spre seg, ved at virus med høy vert-spesifisitet bare kan overleve i en spesifikk vert. Virus kan også benytte seg av flere verter slik som flaggermus og mennesker slik som SARS-CoV-2 (7).

Immunogenisitet eller immunrespons er hastigheten for dannelse av antistoffer.

Flokkimmunitet oppnås ved at en viss andel av befolkningen (oppimot 95% (8)) har vært gjennom en sykdom eller mottatt vaksine mot denne sykdommen. Vaksiner må ofte tas i flere doser for å ha en langtidsvirkende effekt, i motsetning til å ha gjennomgått sykdommen naturlig. Det er derimot tryggere å ta en vaksine med inaktiverte eller svekkede mikroorganismer, enn å la kroppen bekjempe en bakterie eller et virus på egen hånd.

Vaksiner er trygge å bruke da nye vaksiner gjennomgår grundige tester som vil beskrives

senere i oppgaven. Vaksiner er en effektiv måte å sikre hele befolkningen mot en sykdom, både de med vanlig immunforsvar og de med svekket immunforsvar. Ved at de fleste vaksinerer seg, vil også de som av ulike årsaker ikke kan ta vaksinen være trygge ved flokkimmunitet.

Samlet sier vi at utsatte pasienter er i risikogruppen. Risikogruppen vil si personer med underliggende sykdommer som diabetikere, nyrepasienter, folk med hjerte- eller lungesykdommer, kreftpasienter og andre med nedsatt immunforsvar. Gravide anses også i risikogruppen, da både foster og nyfødte er utsatte for virus og sykdom.

SARS-CoV-2 som alle andre virus gjennomgår mutasjoner jevnlig og disse mutasjonene må studeres og forstås. Dette er essensielt for at vaksiner og medisiner kan tilpasses de nye mutasjonene og bidra til å opprettholde effektive vaksiner. Bivirkninger (både akutte og langtidsvirkninger) må være godt testet og minimale slik at den gode helseeffekten veier tyngre enn eventuelle negative helseeffekter. Trygge vaksiner tar tid å fremstille og vaksiner fremstilles ofte med et gjennomsnitt på 10- 15 år (9, 10). Når vi står midt oppe i en pandemi, med mange tusen som dør verden over, er dette altfor lang tid å vente.

Det er mange etiske aspekter som må tas hensyn til både under sykdomsutbrudd og utvikling av medisiner og vaksiner. Helsepersonell jobber med omsorgsetikk som grunnlag ved at det er deres moralske etiske plikt til å ta vare på pasientene og sine kollegaer (11).

Nytteetikk kan beskrives som handlinger som har størst nytte for flest mulig, at alles nytte skal tas hensyn til og at alles nytte teller likt. Dette ved at flere yrkesgrupper jobber tverrfaglig på et sykehus for å sammen ta best mulig vare på pasienter og kollegaer. Et godt samarbeid mellom bioingeniører, sykepleiere og leger vil sikre pasienter en best mulig oppfølging som er avgjørende for konsekvensetikken (12).

Dersom en vaksine mot SARS-CoV-2 tar for lang tid å fremstille, vil sykehusenes kapasitet bli satt på prøve da mange blir syke samtidig under en pandemi. Parallelt er det fortsatt behov for oppfølging av andre hverdags- problemer som diabetes, beinbrudd og operasjoner. Det er derfor essensielt at ikke for mange blir alvorlig syke samtidig, slik at helsepersonell ikke blir tvunget inn i etiske dilemmaer om hvem som trenger eller fortjener hjelp først. Om sykehusets kapasitet sprenes, vil helsepersonell bli tvunget til å prioritere yngre med jobb og familie, fremfor eldre som allerede har levd store deler av livet og kanskje ikke lenger i jobb.

1.1 Bakgrunn

Denne oppgaven skal opplyse om hvorfor det er så tidkrevende å fremstille og produsere en vaksine mot SARS-CoV-2 som forårsaker sykdommen covid-19. Det vil bli lagt vekt på oppbyggingen og egenskaper til SARS-CoV-2, samt bakgrunn for vaksineproduksjon og hvorfor det vanligvis tar mange år å fremstille vaksiner til menneskelig bruk. Bakgrunn for valget av oppgaven er hvordan dagens pandemi, som har rammet 213 land, områder og territorier, påvirker vår jobbhverdag som bioingeniører og helsepersonell. WHO rapporterer om 4 628 903 bekreftet smittede og 312 009 døde per. 18.05.20 kl. 6.51 PM CEST (13).

Helsepersonell er i ekstremt utsatte posisjoner med mye pasientkontakt med syke, pasienter under utredning og andre potensielle smittebærere. Bioingeniører er utsatt for å bli smittet både av pasienter og kollegaer på arbeidsplassen, gjennom blodprøvetaking av inneliggende pasienter og pasienter på poliklinikken. Vi som helsepersonell har et stort ansvar for å beskytte pasientene våre, noe som vil betegnes som omsorgsetikk. Bioingeniører ved mikrobiologisk avdeling er også spesielt utsatt når luftveisprøver skal såes ut og leses av for å kunne sette en diagnose. Kvalitetssikring er en stor og sentral del av arbeidsdagen til bioingeniører. Dette innebærer nøyaktighet og kvalitet av alle preanalytiske og analytiske ledd. Svikt i rutiner av håndtering av smitteprøver kan få fatale konsekvenser på laboratoriet som skal analysere prøvene. Målet med oppgaven er å belyse karakteristiske trekk hos Coronavirusene og sentrale aspekter under vaksineutvikling og komme til en konklusjon om hvorfor det tar tid å produsere en vaksine mot SARS-CoV-2.

1.2 Coronavirus

Coronavirusene (CoV) er en stor gruppe virus som kan forårsake en rekke ulike sykdommer, med symptomer og sykdomsforløp som kan variere kraftig fra vanlig forkjølelse, til mer alvorlige luftveissykdommer hos mennesker. Menneskelige stammer av Coronavirus kan kobles til omkring 15% av vanlige forkjølelser (2, 3). Før 2002 og SARS-CoV utbruddet var ikke Coronavirus ansett som særlig patologisk for mennesker (3). De siste 20 årene har det vært tre alvorlige epidemiske utbrudd med Coronavirus, det siste og pågående utbruddet ble 11.03.20 erklært som en pandemi av verdens helseorganisasjon, WHO (14). Coronavirus vil gjennom mutasjoner og rekombinasjon tilpasse seg nye miljøer for å overleve og er dermed programmert til å endre både vert og vevsstimuli effektivt. Dette medfører at Coronavirusene

kan gi konstante og livslange helseproblemer (15). Mutasjoner av viruset kan påvirke både virkning og design av vaksiner, og gjøre dem mindre effektive over tid.

Coronavirusene er navngitt etter sitt utseende, som under elektronmikroskop kan minne om en krone (15), og Corona betyr nettopp krone på latin (1, 15). Det er tilstedeværelsen av pigger på overflaten som gir viruset sitt særpreg. Viruset har en sfærisk form med en diameter på 125 nm (16). Som beskrevet i «Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis – kapittel 3» har Coronavirus en helikal symmetrisk nukleokapsid, som ikke er spesielt vanlig blant positiv-sense RNA virus, derimot er dette mye mer vanlig for negativ-sense RNA virus.

1.2.1.Klassifisering

Coronavirus hører til en stor familie som klassifiseres som *Coronaviridae* innunder ordren *Nidovirales* (15, 17). Coronavirus kan videre klassifiseres innunder fire slekter:

Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, og Deltacoronavirus (1, 4).

Coronavirus er i stand til å infisere bredt blant virveldyr, inkludert mennesker, fugler, flaggermus, slanger, mus og andre ville dyr (2, 4, 17). Av de fire slektene er det bare

Alfacoronavirus og Betacoronavirus som infiserer pattedyr og kan kobles til luftveisinfeksjoner hos mennesker og enteritt hos dyr (1, 16, 17). Begge de tidligere store zoonotiske patogener Coronavirus, SARS-CoV og MERS-CoV tilhører genuset

Betacoronavirus (1, 15). Betacoronavirus deles videre inn i fem subgenus, blant annet Sarbecovirus som inneholder SARS-CoV og nåtidens pandemivirus SARS-CoV-2 (17). De fire andre subgenera av Betacoronavirus er Embecovirus, Hibecovirus, Merbecovirus, og Nobecovirus. (17)

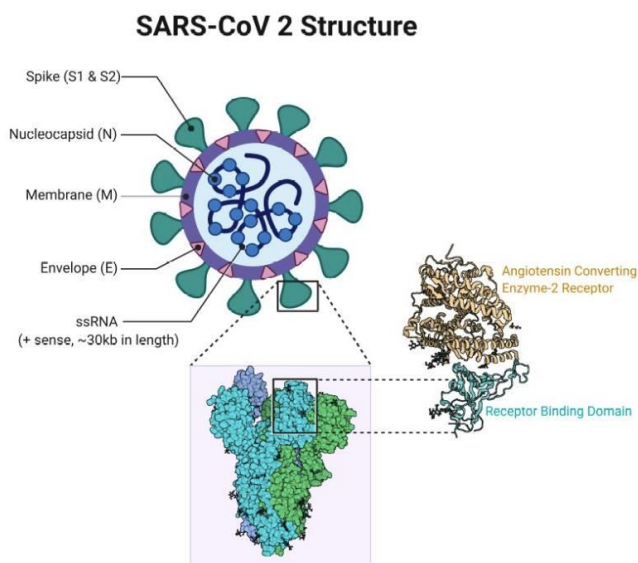
Forskere har kartlagt evolusjonsveiene til Coronaviruset som forårsaker covid-19 og slo fast at det for tiden er tre varianter av viruset spredt over hele verden. Ved hjelp av digitale verktøy for genetiske kartlegging av DNA, analyserte forskerne de første 160 komplette SARS-CoV-2 genomene fra pasienter rundt om i verden mellom 24. desember 2019 og 4. mars 2020. Disse variantene av covid-19 ble kalt A, B og C. Den varianten som genetisk var nærmest SARS-Cov-2 som ble oppdaget i flaggermus, type A, var tilstede i Wuhan, men var ikke byens dominerende virustype. Ifølge studien var type B den vanligste varianten som ble funnet i Wuhan. Muterte versjoner av type A ble funnet hos amerikanere som hadde bodd i Wuhan og hos andre pasienter diagnostisert i USA og Australia. Basert på de første tilfellene

Review: Hvorfor tar det tid å fremstille en vaksine mot SARS-CoV-2 på markedet?

i Frankrike, Italia, Sverige og England, var C varianten den største varianten funnet i Europa. Type C har ikke blitt påvist hos noen pasienter i Kina, men har blitt funnet i prøver fra Singapore, Hong Kong og Sør- Korea. Studiet kunne koble A varianten til roten av utbruddet, da den genetisk hadde størst likhet med virus som finnes i flaggermus og pangoliner. Type B ble avledet fra A, adskilt med to mutasjoner, mens type C er den dattervarianten av type B (18).

1.2.2. Virusstruktur og genomisk organisering

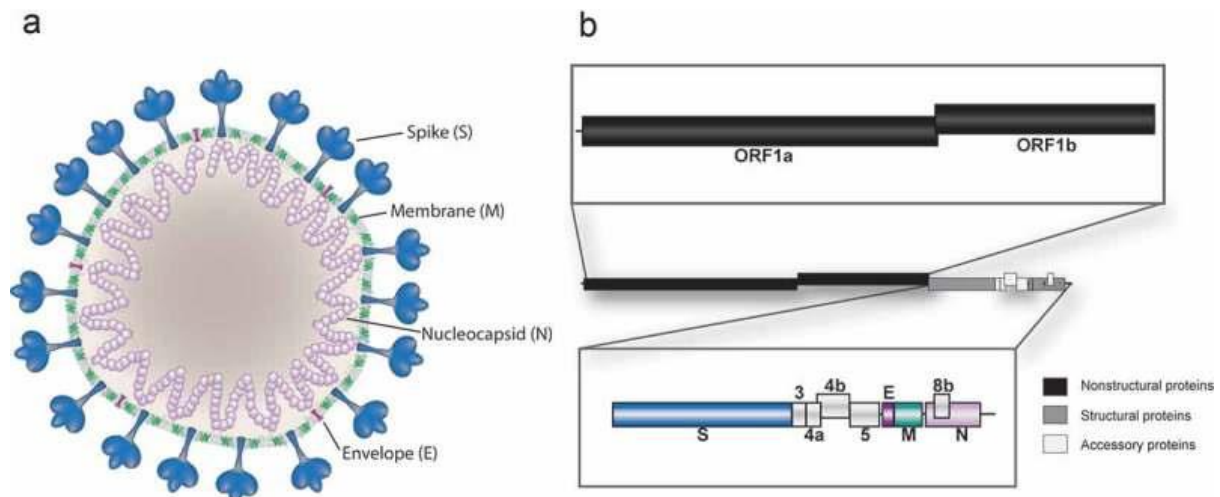
Coronaviruset er bygd opp av en kjerne med genetisk material omringet av en envelope. Genomet er pakket inn i en spiralformet kapsid som er dannet av nukleokapsidproteiner (N) (15). I tillegg til å kode for nukleokapsidproteiner, koder virusets genom for tre andre hovedstrukturelle proteiner (1) som skissert i figur 1a. Disse hovedstrukturelle proteinene, spike (pigger) protein (S), membran protein (M) og envelope protein (E) er forankret i envelope (1, 16). Figur 1 skisserer hvordan SARS-CoV-2 ser ut og den kvartære strukturen til viruset.



Figur 1 (19)
SARS-CoV-2 struktur og kvartærstruktur

Coronavirusene består av en kappe med et ikke-segmentert, positive-sense, enkelttrådet RNA med en størrelse som varierer fra 26 til 32 kb (1, 4, 15-17). Dette er det største kjente genom blant RNA virus og har en Guanin- og Cytosin-andel som varierer fra 32 til 43 % (17).

Genomet inneholder en 5' cap struktur sammen med en 3' - poly-A hale (4). Dette bidrar ved å fungere som et mRNA og bidrar til at viruset kan utføre translasjon. Som vist i figur 2b, koder to-tredjedeler av genomet, omtrent 20 kb, for ikke-strukturelle proteiner (nsps) og kodes av replikasegenet. Av det virale genomet, kodes omtrent 10 kb for strukturelle og accessory-proteiner (4, 16). Figur 2a skisserer oppbyggingen av Coronavirus.



Figur 2; Coronavirus genom (20)

a Oppbygging av Coronavirus

b Andel Ikke-strukturelle og strukturelle proteiner

5' enden i genomet inneholder en leder-sekvens og en uoversatt region (UTR) (16). Den uoversatte regionen inneholder mange såkalte stem loop strukturer som er en essensiell strukturenhet av enkelttrådet RNA (16, 21). Disse strukturene kreves for RNA replikasjon og transkripsjon. Den uoversatte regionen på 3' enden inneholder vitale RNA strukturer som er viktig for replikasjon og syntese av viral RNA. Organiseringen av Coronavirusets genom er som følgende: 5' - leder- UTR- replikase- S (spike)- E (envelope)- M (membran)- N (nukleokapsid)- 3-UTR-poly-A-hale. I tillegg til disse genene, finnes det accessory gener spredt mellom de strukturelle genene ved 3'enden av genomet (16). M- og E- proteinene spiller viktige roller i viral montering, mens N proteinet er nødvendig for selve RNA-syntesen (2). Spike proteinene er en av de viktigste genene for reseptor binding og vert-spesifisitet (15, 17).

S- proteinet er bygd opp av to subenheter: S1 og S2 (2, 4). S1 utgjør det store reseptorbindende domenet til S- proteinet, mens S2 danner stilken til piggmolekylet (16). Spike proteinene på viruset har evnen til å binde seg til angiotensin converting enzym 2 (ACE 2) reseptor på overflaten av epitelcellene som finnes i lungene (2, 22, 23). ACE 2 er

reseptorer som finnes i store mengder på lungene, men også på ekstrapulmonare vev som hjerte, nyrene, endothelium og tarmen. Lungevev fra åtte voksne donorer som ble samlet for et studie viste at 83% av ACE 2- uttrykkende celler var alveolære epitelceller av type II (22). Dette tydet på at disse cellene kan fungere som et reservoar for viral invasjon. Spike proteinene på SARS-CoV-2 binder seg til ACE 2- reseptorene på vertscellens overflate, og dermed kan viruset trenge seg inn i cellene (1).

1.2.3. Smittemåter og inkubasjonstid

Ifølge dagens informasjon finnes det tre primære smittemåter for overføring av viruset: kontakt mellom mennesker (direkte kontakt), dråpesmitte og smitte ved kontakt av infiserte gjenstander (indirekte kontakt). Viruset overføres hovedsakelig mellom mennesker gjennom dråper fra luftveiene når symptomatiske personer nyser eller hoster (2, 23). Forbigående som er i nærheten av den infiserte personen kan risikere å bli syke enten ved å puste inn viruset eller ved at viruset trenger inn i slimhinnene i øyne, nese eller munnen. Virale partikler fra luftveiene til infiserte pasienter kan lande på gjenstander, som berøres av andre. Dermed kan viruset invadere kroppen via slimhinnene og infisere den andre personen.

Mennesker i alle aldre kan bli smittet av SARS-CoV-2. Eldre mennesker og personer med underliggende sykdommer eller immunosupprimerte personer er mer utsatt for å bli syke av viruset. En studie basert på de første 425 tilfeller i Wuhan viste at den gjennomsnittlige inkubasjonstiden av SARS-CoV-2 var på 3-7 dager, med maksimalt 14 dager (2, 3). En nyere studie på 8866 tilfeller viste en inkubasjonstid på 4,8 (3,0-7,2) dager (3).

1.3 Hva er vaksiner og hvordan produseres og testes de?

I denne delen vil det bli forklart litt om enkelte typer vaksiner. Vi vil redegjøre for de tre hovedtypene vaksiner, hvordan de produseres og kort om fordelene ved de ulike vaksinene. Deretter vil vi forklare om de forskjellige utviklingsfasene for å ferdigstille en vaksine. Her vil det, der det er mulig, bli nevnt tiden de ulike fasene har for å synliggjøre hvor tidkrevende utvikling av en vaksine kan være.

1.3.1 Levende (svakkede/atternuerte) vaksiner:

Levende vaksiner består av patogener som fortsatt lever, men som har fått redusert sin virulens. Disse patogenene dyrkes over lengre perioder under uvanlige kulturbetingelser, som for eksempel i kyllingembryo, slik at de mister sin naturlige evne til å fremkalle sykdommer hos verten. Levende vaksiner inneholder patogen som er i stand til å utføre replikasjon i kroppens celler og vil dermed provosere frem en immunrespons. Samtidig vil den ikke være i stand til å replikeres i stor nok grad til å forårsake sykdom. På bakgrunn av at disse vaksinene er såpass lik den naturlige infeksjonen, skaper de en sterk og mer langvarig immunrespons, i motsetning til (for eksempel) inaktiverte vaksiner. Levende vaksiner antas å gi livsvarig beskyttelse mot sykdommen på grunn av denne sterke immunresponsen (24).

Siden disse vaksinene introduserer levende patogener til kroppen, er det en utmerket stimulering for immunforsvaret. De levende patogenene vil gi en reaksjon som er tilstrekkelig kraftig nok til å sette i gang immunforsvaret og bidrar dermed til å utvikle hukommelse og varig immunitet mot sykdommen (25) .

Svakkede patogener har svært sjelden potensialet til å vende tilbake til en virulent fenotype, og forårsake sykdom (24). Derfor anbefales ikke denne type vaksiner for mennesker med svekket og/eller nedsatt immunforsvar (25).

1.3.2 Inaktiverte (drepte) vaksiner:

Inaktiverte vaksiner inneholder et patogen, eksempelvis et virus, som har blitt fratatt sin evne til å proliferere. Patogenet blir dyrket i cellekulturer før de blir inaktivert. Selve inaktivering kan foregå på to forskjellige måter, enten ved varmebehandling eller ved kjemikaliebehandling, som for eksempel formaldehyd. Dette ødelegger patogenets evne til å utføre replikasjon, samtidig som patogenet holdes intakt og vil være gjenkjennelig for immunsystemet vårt (24). Inaktiverte viruspartikler vil ikke bare stimulere humoral immunitet, men også fremme cellulær immunrespons (26). Denne typen vaksiner gir vanligvis kortere beskyttelsesperioder, i motsetning til levende vaksiner. Derfor vil man trenge flere doser over tid for å oppnå en varig og effektiv immunitet (24). Siden patogenets evne til å replikere seg er ødelagt, foreligger det liten risiko for bivirkninger. Derfor kan inaktiverte vaksiner gis til immunsupprimerte pasienter uten fare for at de blir alvorlig syke.

Et viktig punkt som tas i betraktning når virus blir inaktivert er de virale epitopene. Epitopene er viktige for å inducere immunitet, og blir bevart etter inaktivering for å ha et antigen av

høy kvalitet (27). Under inaktiveringsprosessen kan disse epitopene på viruset enten bli denaturert eller ødelagt. Dermed blir immunresponsen induert til å produsere antistoffer mot de denaturerte epitopene, og ikke de ekte antigenene.

Alle viruspartiklene må inaktiveres fullstendig. For at immunsystemet skal kunne gjenkjenne epitopene og stimulere til å produsere antistoffer mot antigenet, må inaktiveringsprosessen ha en liten effekt på de virale antigen-egenskapene. Derfor er effektiv kvalitetskontroll av det inaktiverede antigenet nødvendig for å evaluere virusinaktivering og effekten av inaktiveringsprosedyren på epitopene (27).

1.3.3 DNA-vaksiner

DNA-vaksiner er en relativt ny teknologi som benytter DNA for å produsere en immunrespons (28). Nakent- DNA-basert-immunisering ble først rapportert på slutten av 1900-tallet (24, 29). Dette konseptet ble først undersøkt da det ble påvist at mRNA og plasmid DNA injisert i muskelvev kunne tas opp av celler på stedet. Dette resulterte i produksjon av fremmede proteiner som var kodet av den introduserte nukleinsyren (26). Til dags dato er det ingen godkjente DNA-vaksiner til bruk for mennesker, selv om fire DNA-vaksiner er godkjent for en rekke dyreinfeksjoner innen veterinærmedisin. Det er imidlertid gjenværende problemer som må løses for at DNA-vaksiner skal kunne brukes for mennesker. Det viktigste problemet er mangelen på immunogenisitet assosiert med DNA-vaksiner (29).

DNA-vaksiner, også kalt genbaserte vaksiner, bruker aktuelle gener som koder for ett eller flere antigener. Disse genene, som vil bestå av nakent DNA, fjernes fra mikroorganismen for deretter å settes inn i en passende vektor, som f.eks. gjær eller bakterier (29). Deretter injiseres disse genene i hud eller inn i muskulaturen, hvor produksjon av genproduktet (antigen) starter. Dette bidrar til stimulering av immunsystemet som vil føre til utvikling av effektorfunksjoner.

En av fordelene med DNA-vaksiner er at man kun bruker deler av DNAet fra patogenet. Dermed unngår man risikoen ved å bruke hele mikroorganismen. I tillegg stimuleres både humoral og cellulær immunitet (28).

1.3.4 Vaksineutviklingsfasene

I de siste årene har det skjedd store endringer i tetthet mellom mennesker. Dette blant annet ved at flere samler seg i byene, aldersfordeling ved at folk blir eldre og økte reisevaner. Økt globalisering, samt klimaforandringer øker sannsynligheten og hyppigheten for lokaliserte epidemier og globale pandemier. Til tross for at det finnes effektive vaksiner for en rekke patogener, er fremstilling av vaksiner i møte med en raskt spredende epidemi/ pandemi en utfordring. Alvorlige infeksjoner som HIV, SARS, Ebola og Zika har i de siste årene fremhevet behovet for raskere utvikling av vaksiner (10).

Vaksinasjon er en av de mest effektive måtene for å forhindre spredning av sykdommer. Gjennom tidene har vaksinasjon ført til utryddelse av småkopper og begrensnig av sykdommer som polio, stivkrampe, difteri og meslinger. En vaksine hjelper kroppens immunforsvar med å gjenkjenne og bekjempe patogener som virus eller bakterier, og vil deretter holder oss trygge mot sykdommene de forårsaker. Utviklingen av vaksiner er en lang og kompleks prosess som i gjennomsnitt tar 10-15 år (9, 10). Alle nye vaksiner må undersøkes for sikkerhet, immunogenisitet og hvilke beskyttende effekt den gir hos mennesker før den er godkjent for bruk (30).

Vaksiner, som alle andre farmasøytiske produkter, gjennomgår omfattende testing og gjennomgang for sikkerhet, immunogenisitet og effekt i laboratoriet. Testing av sikkerhet er en viktig del ikke bare i vaksineutvikling og produksjon, men også i overvåkningsprogrammer etter at vaksiner er blitt introdusert i samfunnet. Det gjennomføres flere studier for å samle inn informasjon om sikkerhet og effekten av vaksiner før de er godkjent for bruk.

- *Grunnleggende forskning*

En laboratoriebasert studie for å oppdage måter å fremkalle immunresponser på et molekylært nivå. Dette tar vanligvis 2-5 år (31).

- *Prekliniske utvikling:*

Prekliniske utvikling er startfasen av forskning og utføres i laboratoriet, på forsøksdyr. Hensikten er å studere patogenet og utvikle hypoteser om vaksintyper og effekt. I løpet av denne fasen undersøkes den potensielle vaksinen, der forskere bruker vevs- eller cellekulturer og forsøk på dyr for å avgjøre om vaksinen vil kunne gi immunitet. Denne fasen vil gi forskere en idé om de cellulære responsene som kan

forventes hos mennesker. Mange av de potensielle vaksinene går ikke videre til neste trinn i utviklingen fordi de ikke klarer å produsere ønsket immunitet, eller viser seg å være skadelig for testpersonene. Den prekliniske utviklingsfasen tar vanligvis 1- 2 år (9).

- *Kliniske utvikling:*

Klinisk utvikling starter når vaksinen er klar til å testes på mennesker. Denne prosessen inneholder tre faser som går over flere år. Etter å ha blitt testet grundig i en dyremodell, vil de vaksinene som har vist seg å være trygge og inducere immunitet, testes på mennesker. For å få en godkjent vaksine, må tre kliniske faser fullføres på en gruppe friske mennesker.

- Fase I: Forskningen er vanligvis små studier på 20-80 frivillige personer med friske, immunkompetente voksne som har lav risiko for å få en vaksinerlevant infeksjon. (30).

Målet med denne fasen er å evaluere om vaksinen er trygg og for å bestemme omfanget av immunresponser som vaksinen provoserer frem blant testpersonene. Testpersonene som deltar i denne «utviklingen» blir nøye overvåket slik at forskere kan samle inn nok informasjon om de potensielle bivirkningene og hvordan vaksinen skal doseres for best mulig effekt (30). Denne fasen varer i opptil 2 år (31).

- Fase II: Hvis resultatet fra fase I er gode, utvider man testgrunnlaget fra noen hundre til rundt 1000 mennesker. I denne fasen prøver forskere å undersøke vaksinens sikkerhet og evne til å aktivere immunforsvaret. I tillegg prøver de å bestemme riktig vaksinedoseringer og det optimale tidsintervallet mellom disse dosene (30). Denne fasen varer normalt i 2-3 år (31).
- Fase III: videre vil vaksiner som har vist seg å være vellykket, testes på hundrevis til tusenvis av forsøkspersoner (9). I denne fasen testes effektiviteten av vaksinen. Forskere ser om den potensielle vaksinen forebygger sykdom, om den forhindrer infeksjon med det aktuelle patogenet og om det fører til produksjon av antistoff eller andre typer immunresponser relatert til patogenet (32). Denne fasen vil foregå i 5-10 år (31).

Basert på resultatet fra fase III, kan man søke om å få vaksinen godkjent for internasjonal distribusjon (30). På dette stadiet blir vaksinene kontrollert for å sjekke om produktet oppfyller den nødvendige effektiviteten og sikkerhetsnivå (9).

På grunn av den raske spredningen av SARS-CoV-2 infeksjoner, har flere land satt i gang utviklingen av en effektiv SARS-CoV-2 vaksine (23). For å kunne utvikle og produsere en vaksine mot covid-19 så raskt som mulig, må forskere, utviklere og finansører gå sammen for å (31);

1. Gjennomføre forskjellige stadier av utvikling og produksjon samtidig
2. Sponse så mange vaksinekandidater som mulig, det må undersøkes så mange innovasjoner og teknikker som mulig for å finne en som er effektiv
3. Sørge for klinisk utvikling over hele verden og ikke bare i rike land, for å forsikre at vi oppdager en vaksine som er trygg og effektiv for alle.
4. Bygge opp en global produksjonskapasitet, for å møte behovet til de milliardene av vaksine-dosene som vil behøves ved å;
 - Opprette nye produksjonssteder med én gang slik at produksjon kan skje så fort kliniske studier er fullført. Det er også viktig at rutinevaksiner ikke blir nedprioritert og fortsatt produseres slik at vi ikke får utbrudd av MMR eller polio i tillegg, for eksempel.
 - Sørge for at produksjonssteder er geografisk fordelt, en vaksine skal ikke kun gå til de rike landene.
5. Fortsette med utvikling av de mest lovende kandidatene, uavhengig om pandemien skulle gå mot en slutt for å være forberedt for fremtidige utbrudd

Den grunnleggende forskningen vil da bruke et par måneder med mål om å frembringe opptil 100 forskjellige vaksinevarianter som kan testes de kommende månedene. Den pre-kliniske studien vil forkortes til et par måneder eller blir ikke utført i det hele tatt. Fase I av de kliniske studiene vil gå over tre måneder, mens fase II og III vil bli slått sammen og utført over åtte måneder. Fase I vil fortsatt undersøke hvor trygg vaksinen er å ta, og vil snevre inn til 10 vaksinekandidater. Fase II og III setter søkelys på hvorvidt vaksinen vil beskytte mot sykdommen og ytterligere snevre inn til en utvalgt vaksine som kan gå videre til testing og godkjenning de kommende tre månedene. Etter dette er vaksinen klar for produksjon og

levering til resten av verden. Prosessen vil til sammen ta 12-18 måneder (31). Tabell 1 viser en oversikt over normal og fremskyndet vaksineutvikling.

| | <i>Normal vaksineutvikling</i> | <i>Fremskyndet vaksineutvikling</i> |
|-----------------------------------|--------------------------------|---|
| <i>Grunnleggende forskning</i> | 2-5 år | Et par måneder |
| <i>Pre-kliniske studier</i> | Vanligvis 1-2 år | Et par måneder eller droppes |
| <i>Kliniske studier; Fase I</i> | Opptil 2 år | 3 måneder |
| <i>Kliniske studier; Fase II</i> | Opptil 2-3 år | Kliniske fase II og III slåes sammen, 8 måneder |
| <i>Kliniske studier; Fase III</i> | Fra 2-10 år | |
| <i>Test og godkjenning</i> | 1-2 år | 3 måneder |
| <i>Totalt</i> | Fra 10 år og oppover | 12-18 måneder |

Tabell 1; viser forskjellen mellom normal og fremskyndet vaksineutvikling (31).

1.3.5 Prosessen fra forslag til innføring av ny vaksine i Norge

Alle vaksiner som er i bruk i Norge finansieres helt eller delvis av det offentlige. De har alle gjennomgått en omfattende prosess før de er blitt etablert som et tilbud til befolkningen. Det er satt som et mål at prosessen fra metodeforslag til implementering skal være så transparent, kunnskapsbasert og forutsigbart som mulig. I all hovedsak er dette et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet (FHI) og Legemiddelverket (SLV), og forslagene presenteres videre for Helse- og Omsorgsdepartementet (HOD) (33, 34).

Selve prosessen har fem trinn: metodevarsel/-forslag, metodevurdering/-utredning, anbefaling, beslutning og implementering (35), som vist i figur 3 (34).



Figur 3; Skjematiske oversikt over de fem trinn, og hvilke instanser som sitter med ansvar (34)

- Metodevarsel: *Metodevarsel* er et varsel om at det skal gjøres en ny utredning for ny vaksine, og *metodeforslag* er et forslag om å starte en ny utredning. Forslag om utredning av en ny vaksine sendes FHI, satt opp etter en standardisert mal. I tillegg varsler Legemiddelverket eller MedNytt om utredning av nye vaksiner eller endring i eksisterende.
- Metodevurdering/utredning: En utredning av en ny vaksine gjøres som et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og Legemiddelverket. Her blir metodevurderinger og annen relevant kunnskapsbasert dokumentasjon lagt til grunn for forslag til nye vaksiner.
- Anbefaling og beslutning: Videre vil FHI's toppledelse bestemme om forslaget oversendes Helse- og omsorgsdepartementet. Det vil da fattes en beslutning om vaksinen skal innføres. Dersom det vil bli særlige budsjettmessige konsekvenser, vil Helse- og omsorgsdepartementet fremme dette for Stortinget.
- Beslutning og implementering: Ansvar for implementering ligger hos FHI, der det skal vurderes blant annet innkjøp, beredskapsplanlegging, konkurranseutlysninger og anbud/prisforhandlinger. I tillegg skal det kommuniseres og innføres på en god måte til både helsetjeneste og publikum (35, 36).

De norske retningslinjene for utvikling og innføring av nye vaksiner er basert på WHO's anbefalinger. Formålet er å standardisere metoden for immunisering globalt, samt å sikre et godt og transparent system for implementering. Retningslinjene er utarbeidet av den rådgivende fagkomiteen for vaksiner og immunisering; Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) (37) .

1.3.6. Hurtige metodevurderinger og CEPI

Alle nye vaksineforslag skal i Norge vurderes av FHI etter tre prioriteringskriterier; nytte, alvorlighet og ressursbruk. Vanligvis gjøres fullstendige metodevurderinger av FHI. Dersom FHI vurderer det nødvendig, kan det utføres en hurtig metodevurdering av den nye vaksinen. Dette vil da i all hovedsak gjøres av Legemiddelverket, men FHI vil bistå med nødvendig ekspertise (38).

De samme retningslinjene vil gjelde for en hurtig metodevurdering, slik det vanligvis også gjøres ved fullstendig metodevurdering. Legemiddelverket og FHI har sammen utarbeidet retningslinjer i dokumentet «*Retningsgivende notat om dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av vaksiner*», gyldig fra 01.06.2019, som skal følges slik at den nødvendige dokumentasjonen for en hurtig metodevurdering er på plass (39, 40).

I januar 2017 ble en global koalisjon for forebygging av epidemier og pandemier dannet; Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). Formålet med denne koalisjonen er en tredelt visjon. Først å utvikle raskere og bedre vaksiner til kjente patogener, og gi økonomiske støtte for å utvikle nye teknikker. Deretter for raskere utvikling og produksjon av vaksiner mot nye, ukjente patogener. I tillegg ønsker CEPI å støtte aktiviteter som fremmer den kollektive responsen mot epidemier og styrke kapasiteten til utsatte land (41).

1.3.7. Videre arbeid etter innført vaksine

Alle vaksiner som er godkjent og innført i Norge skal registreres i Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK). Det skal også gjøres en systematisk overvåkning og oppfølging av vaksinasjonsdekning, bivirkninger, effekt og sikkerhet av den nye vaksinen. Alle disse momentene skal gjøres og utarbeides av et tverrfaglig teamarbeid der medisinsk, farmasøytisk, juridisk, og innkjøpsfaglig kompetanse inngår (35).

Vaksiner som er lagt under Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 4 (*Legemidler ved smittsomme sykdommer*) (42) finansieres delvis av det offentlige, og resepten må forskrives av lege og rekvireres gjennom FHI før den gis til pasienter. Dette gir FHI mulighet til å overvåke og planlegge innkjøp og distribusjon, samt sikre at vaksinene forskrives på riktig indikasjon (43).

1.4 Etske vurderinger

For å skulle fremstille en vaksine så raskt som mulig, vil testing på mennesker begynne tidligere enn anbefalt og langtidsvirkninger vil ikke være mulig å dokumentere godt nok på forhånd. Uante bivirkninger kan få katastrofale følger på flere nivåer. Ulike konsekvenser ved å la en vaksine komme på markedet hvor vaksinen ikke er testet godt nok kan være; ny sykdom på grunn av vaksine (MS og narkolepsi (44) (45) for å nevne noen), dårlige effekt av vaksine (personer kan fortsatt bli smittet og syk), uforutsette langtidsvirkninger (påvirket av helse og arv) og konsekvenser på foster ved vaksinasjon av gravide (som deriblant abort, misdannelser og påvirkning på utvikling).

Etter svineinfluensa-pandemien i 2009-2010 ble to vaksiner raskt godkjent og anbefalt til nordmenn; Pandemrix ble mest brukt i Norge (44). Bivirkninger som ble meldt inn av nordmenn som hadde tatt vaksinen, ga grobunn til en skepsis til vaksiner og enkelte kjendiser sto frem i aviser og ukeblad som vaksinemotstandere. WHO erklærte i 2019 vaksinemotstandere som en global helsetrussel på linje med ebola, HIV og luftforurensning (46). Dersom en ny vaksine blir godkjent for raskt, uten god nok dokumentasjon på helseeffekt og bivirkninger, kan dette føre til at flere blir skeptiske til vaksiner som blir fremstilt og fremmet av staten og helsepersonell.

2. Metodebeskrivelse

I denne delen vil det redegjøres for tilnærmingen som har blitt gjort under arbeidet til oppgaven. Metode som definisjon vil forklares først, deretter forklares informasjon om kvantitativ og kvalitativ data og til slutt vil det bli redegjort for valget av metoden som er benyttet til denne oppgaven. Til slutt beskrives fremgangsmåten for å innhente vitenskapelige artikler som har blitt brukt i oppgaven.

Metode kan defineres som en fremgangsmåte for å frembringe kunnskap eller et middel for å løse problemer. Metode er et viktig redskap for å samle inn data, den informasjonen som trenges til undersøkelsen. Innsamling og analyse av kvantitative data former informasjon om til målbare enheter, som kan brukes for å foreta regneoperasjoner. Kvalitativ metode vil i større grad fokusere på meninger og opplevelser, som ikke kan tallfestes eller måles (47).

Det har blitt benyttet en kvantitativ tilnærming ved at formålet har vært å gå i bredden og skaffe et lite antall opplysninger fra mange kilder (47). Oppgaven har vært bygget på minst ti vitenskapelige kilder, som har blitt søkt opp via søkemotorer.

2.1. Datainnsamling

Pålitelige databaser er essensielt for å ha vitenskapelige kilder med oppdatert innhold. Søkemotorer som PubMed og MedLine har vært hovedkilden til informasjon, men ScienceDirect har også blitt benyttet i liten grad. Fokuset har vært å finne kilder som omhandler temaer som kan ligne på problemstillingen. Det er viktig å ta hensyn til at vi står midt oppe i en pandemi og informasjon om Coronavirus er sterkt etterlyst. Dette gjør at informasjonsflyten er stor og enkelte artikler vil være utdaterte i lys av ny forskning. Ved å ha begrensninger på søkene som har blitt gjort, har det blitt funnet artikler som kan gå innunder problemstillingen og som i mindre grad er utdatert. Likevel kan en anta at ny forskning har blitt publisert mens oppgaven har blitt skrevet, og har derfor ikke rukket å bli med.

Systematisk arbeid med kritisk kildesøk danner hele grunnlaget for oppgaven. Søkeordene som har blitt benyttet for å finne aksepterte artikler om Coronavirus har blitt brukt enkeltvis

eller sammen. Søket har blitt begrenset til å kun inneholde artikler fra de siste fem og/eller ti årene, og vi har søk gjennom artikler på engelsk, norsk, svensk og dansk som språk på artiklene. Enkelte søk har også vært begrenset til kun mennesker som art.

Søkeord brukt for artikler til Coronavirus;

| | |
|---------------------|---------------|
| Novel Coronavirus | Coronaviruses |
| Treatment | Covid 19 |
| SARS-CoV-2 | Vaccines |
| Vaccine development | Coronavirus |
| Epidemic | 2019-nCoV |
| covid-19 | Genome |

Søkeord brukt for artikler til vaksiner;

| | |
|-----------------------|-------------------------|
| Vaccine effectiveness | Vaccines |
| DNA vaccines | Vaccine testing |
| Vaccine Approval | Ulike typer av vaksine |
| Vaksiner | Vaksine mot coronavirus |

2.2. Datautvalg

Utvelgelsen av artikler som har blitt ansett som relevante for oppgaven har vært tidkrevende. Da behovet for informasjon om coronavirus er spesielt sterkt i denne perioden har begrensning av type artikler som skal gås gjennom vært veldig viktig. Fra noen hundre og opptil noen tusen artikler å velge mellom for hvert søk, har det blitt benyttet en tre-delt metode for å velge ut relevante artikler som vi har brukt til denne oppgaven.

1. Se på tittel
2. Les abstract

3. Skumlese artikkelen

Det første som ble gjort var å analysere tittel på artiklene, om de handlet om eller inkluderte problemstillingen vår. Noen titler ble bladd over, andre ble med videre til neste steg i utvelgelsen.

Sammendraget leses nøye for å avgjøre om artikkelen er relevant for oppgaven, eller om beskrivelsen er for bred fra vår problemstilling. Med sammendraget som utgangspunkt, vil flere artikler forkastes, mens andre artikler lastes ned som helhet og skumleses. Noen få artikler ble forkastet på dette punktet, men de fleste kunne benyttes til videre arbeid.

Nettopp fordi vitenskapelige artikler ofte er på mange sider, er det viktig med en kritisk og nøyaktig utvelgelse av artikler. Det er en fordel å bruke tid på å skumlese artikler med relevans til oppgaven, dermed er det viktig med en metodisk tilnærming som legger til rette for en fornuftig og gjennomførbar utvelgelse.

3. Resultat

Her blir de ti mest brukte kildene oppgitt. Tabellen viser ID som kobles til referanselisten og teksten, forfattere, overskrift på artikkelen og hvor artiklene er publisert, i tillegg til søkeordene som ble brukt for å finne artiklene.

| ID | Author & Year | Topic | Journal | Søkeord |
|------|---|---|--|---|
| (1) | Velavan TP and Meyer CG. (2020) | The Covid-19 epidemic | Tropical Medicine & International Health | Covid- 19 |
| (2) | Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, Sun J, Chang C. (2020) | The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China | Science Direct Journal of Autoimmunity | - Coronavirus epidemic - novel coronavirus |
| (4) | Amanat F, Krammer F. (2020) | SARS-CoV-2 Vaccines- Status Report. | Science Direct | SARS-CoV-2 vaccine timeline |
| (9) | Shailaja P, Sowmya ANVL, Jyothi Sri Durga V (2018) | Regulatory requirements for Vaccine registration in United States | International Journal of Drug Regulatory Affairs | Guideline, vaccine process Regulation |
| (15) | Li, F. (2016) | Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins | Annual Reviews | Coronavirus structure |
| (16) | Fehr AR, Perlman S. (2015) | Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis | Springer Link | Coronaviruses |
| (17) | Malik YS, Sircar S, Bhat S, Sharun K, Dhama K, Dadar M, Tiwari R and Chaicumpa W (2020) | Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)- current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments | Taylor & Francis Online | Coronavirus 2019-n-CoV developments |
| (23) | Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. (2020) | Immune responses in COVID 19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic | Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology | SARS-CoV-2 vaccines |
| (24) | Lee N-H, Lee J-A, Park S-Y, Song C-S, Choi I-S, Lee J-B (2012) | A review of vaccine development and research for industry animals in Korea | Clinical and Experimental Vaccine Research | Vaccine development NCBI |
| (30) | Singh K and Mehta S (2016) | The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview | Journal of Postgraduate Medicine | Vaccine testing and approval NCBI |

4. Diskusjon og konklusjon

Her diskuteres det hvorfor det tar tid å fremstille en vaksine, med hensyn til problemstillingen om hvordan coronavirusene sin oppbygging utfordrer denne utviklingen av en vaksine.

Fra nyoppdagelsen av SARS-CoV-2 sent i 2019, og frem til og sykdommen det forårsaker; Covid-19, ble erklært som en global pandemi av WHO i mars 2020, har arbeidet om å fremstille en vaksine blitt intensivert. Flere prosjekter er allerede under arbeid, og det er estimert at en fungerende vaksine tidligst vil være tilgjengelig for massevaksinering av verdensbefolkningen i løpet av en 12-18 måneders tid (3, 4, 31). Da vi ikke har blitt eksponert for dette viruset tidligere, har vi ikke opparbeidet immunitet mot det.

Til tross for at kunnskap om Coronavirusene har vært tilgjengelig i mange år (1, 2), som er nevnt i kapittel 1.2, har det ikke blitt gjort store forsøk på å forstå disse virusene før SARS-CoV-utbruddet i 2002. Mye av kunnskapen som har blitt opparbeidet om SARS-CoV-2 er basert på nettopp SARS-CoV, da det er påvist at disse har svært mange genetiske likheter (4). Blant annet deres evne til å bindes til ACE2-reseptorer på humane lungeceller (2), ved hjelp av spike-proteiner (4, 23).

Til tross for manglende tidligere fokus på behandling mot coronavirus, ble det i kjølvannet av SARS-CoV-utbruddet i 2002 satt i gang ulike prosjekter for å utvikle vaksiner (2, 17). Mye av informasjonen fra utbruddet i 2002 ble lagt til grunn for å forstå det nye SARS-CoV-2 i 2019. Dette bidro til at hele prosessen for vaksineutvikling kunne starte nesten umiddelbart.

Mekanismer, funksjoner og aktuelle vaksinemodeller tilpasset denne type virus er det allerede en viss dokumentasjon på. Det bør vurderes om denne informasjonen kan stoles blindt på, og hvorvidt alle eller nok momenter vil kunne gjelde for SARS-CoV-2. Når alt kommer til alt, er dette et nyopptaget virus som vi ikke kjenner alle aspekter ved enda.

Av det vi per dags dato vet om SARS-CoV-2, omhandler dette for det meste egenskapene til viruset. Det smitter raskere enn sin forgjenger (1), og det kan overleve flere timer på ulike overflater (2). Vi vet også at viruset stammer fra en type flaggermus (16) som ofte konsumeres i Kina. Derimot vet vi mindre om SARS-CoV-2s fulle oppbygging og dets spesifikke egenskaper.

Et scenario er at genomet er for stort til å kunne brukes til en vaksine, uten å føre til uheldige konsekvenser for mottaker. Oppbyggingen kan også bidra til å gjøre det vanskelig å forutse hvordan den vil kunne oppføre seg i en vaksine.

Vaksineutvikling er en tidkrevende prosess med flere steg (9, 10, 30). Ved å sammenligne normal og fremskyndet vaksineutvikling som i tabell 1, kan vi se hvordan alle stegene blir kraftig kortet ned (31). De fleste stegene er bare på noen måneder og blir ikke overvåket i minst 1-2 år, før de går videre til neste steg. Vaksinen vil da kunne produseres raskere, men langtidsvirkninger vil ikke kunne dokumenteres i samme grad.

Den beste måten å stoppe opp en pågående pandemi slik SARS-CoV-2 har ført til, er ved immunisering av befolkningen. En vaksine vil effektivt bidra til å stoppe eller senke spredning ved at kroppen danner antistoffer mot coronaviruset etter å ha fått en vaksine, noe som fremprovoserer en immunrespons. Kroppen kan dermed bekjempe viruset raskere og unngå sykdom ved neste møte med viruset. Som nevnt i kapittel 1.2.2, består coronavirusene generelt av det største genomet blant kjente RNA virus (2, 15-17), samt en oppbygging som ikke er normal for positiv-sense RNA-virus (16). Det kan diskuteres om begge deler kan ha betydning for utviklingen av en vaksine, gjennom virusets evne til å mutere og dens evne til å svekke kroppens forsvar. I kapittel 1.2 nevnes virusets store evne for mutasjon i genomet. Dette kan føre til at en eventuell vaksine kan miste sin effekt over tid, dersom nye mutasjoner i genomet ikke vil kunne gjenkjennes og bekjempes av kroppen på samme måte som før. Dette vil føre til ny sykdom ved et nytt møte med viruset. Hvor stor effekt vil da en vaksine ha, om den ikke er i stand til å skape langvarig immunitet? Sammen med de som allerede har vært syke og blitt friske igjen, vil det forhåpentligvis kunne oppnå flokkimmunitet som sikrer de utsatte gruppene i samfunnet vårt. Dette forutsetter selvfølgelig at SARS-CoV-2 ikke muterer og dermed fremprovoserer sykdom ved ny eksponering. Da må vi håpe på lignende resultater som med influensa, og at vi klarer å estimere hvilken mutasjon den vil ha neste sesong (4). Slik kan vi opprettholde en beskyttelse, til tross for store mutasjoner av viruset. Nettopp dette at vaksinen kanskje ikke vil være effektiv lenger på grunn av mutasjoner, innen den er ferdig testet, kan være katastrofalt da ledere verden over må velge mellom landets økonomi og innbyggernes helse og sikkerhet.

Studier nevnt i 1.2.1. tilsier at viruset har mutert fra en A til en B- og C-variant allerede (18), og det er sannsynlig at viruset vil mutere flere ganger. Det er vanskelig å forutse hvordan en

Review: Hvorfor tar det tid å fremstille en vaksine mot SARS-CoV-2 på markedet?

ny mutasjon vil påvirke vaksineutviklingen og sykdomsbilde, men menneskelige stammer av coronavirus er koblet til omkring 15% av vanlig forkjølelser som nevnt i 1.2 (2).

Da dette er en pågående pandemi med ett nyoppdaget virus, vil ny forskning publiseres hyppig (3). Ønsket og behovet for informasjon er stort. Ny informasjon over disse månedene endre både bildet og forståelse av hva som er utfordringene ved denne vaksineutviklingen. Hadde kildesøket vært startet i mai og ikke mars, slik vi gjorde, ville tilnærmingen kanskje vært annerledes. Det som kan sies med sikkerhet, er at en vaksine mot dette viruset er sterkt ønsket.

For nyoppståtte trusler uten lisensierte vaksiner, som SARS-CoV-2, er tiden som kreves for å utvikle og produsere en effektiv vaksine på minimum 12-18 måneder (4, 31). Inntil en sikker vaksine er klar, må det benyttes andre tiltak i et forsøk for å og begrense spredningen av sykdommen, og beskytte sårbare personer i risikogrupperne. Blant annet isolasjon og karantene, samt et stort fokus på hyppig håndhygiene.

“Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic” rapporterte om enkelte inkubasjonsperioder som kunne vare opptil 24 dager. Men dette ble ansett som avvikende observasjoner eller på grunn av ekstra stor eksponering av viruset (23). Dette avviker fra inkubasjonstiden som er antatt å være 4,8 dager (3). Dette er riktig nok rapportert tidlig i pandemien.

Gjennomsnittlig tar det 10- 15 år (9, 10) å fremstille en ny vaksine til kommersielt bruk. Vaksiner må gjennom nøye testing av forsøksdyr før det kan gå over til testing på mennesker (9). Nøye tester utføres for å sikre god effekt av vaksinen, samt dokumentasjon av minimale bivirkninger av akutt og langstidsvirkende natur. Vaksiner skal være trygge å ta og det er viktig at nødvendige steg av vaksinetesting gjennomføres (30). SARS-CoV-2-pandemien har ført til press om å produsere en vaksine raskt. Dette kan føre til en konkurranseholdning mellom firmaer og laboratorier i håp om å være de første ute med en vaksine.

Et viktig moment er også at befolkningen selv skal føle at det å ta vaksinen skal være trygt. Som nevnt i kapittel 1.3.5, er de norske retningslinjene basert på WHO's anbefalinger om et transparent og sikkert system (37). Dette slik at alle som ønsker skal ha mulighet til å se de ledd og prosesser en ny vaksine skal ha vært gjennom før den tas i bruk. Dette skal styrke både helsemyndighetenes og den nye vaksinens tillit og troverdighet, slik at immunisering skal nå så mange som mulig.

Konklusjon

Det kan debatteres om det er etisk riktig å ha klar en vaksine i løpet av 1-2 år, og hvor stor og hva slags effekt denne vaksinen kan ha. Store deler av befolkningen kan ha blitt smittet innen vaksinen er klar. Dette vil forhåpentligvis danne et naturlig grunnlag for flokkimmunitet og gjøre hverdagen litt tryggere for utsatte grupper i befolkningen. Dette forutsetter også at viruset ikke har mutert og kan fremkalle sykdom på nytt. Det er heller ikke etisk riktig å ikke godkjenne en mulig vaksine, da mange risikogrupper opplever redsel for å bli alvorlig syke av SARS-CoV-2. Verden over blir flere kritisk syke av viruset. Verdensbefolkningens helse og sikkerhet må stå sentralt, uavhengig av om det er utfordrende og tidkrevende å fremstille en vaksine mot et nytt virus. Virusets genom, mutasjonsevne og virulens er utfordrende nok i seg selv, samtidig må en vaksinekandidat gjennom fastsatte steg for å sikre effekt og at den er trygg. Det er en vanskelig balansegang mellom å fremstille en vaksine så raskt som mulig, og å produsere en trygg vaksine som befolkningen har tillit til. Begge faktorer er avgjørende til hvorfor fremstilling av en vaksine må ta tid, uavhengig om behovet for vaksinen er nå i dag.

5. Referanser

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health*. 2020;25(3):278-80.
2. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*. 2020:102434.
3. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10):1753-66.
4. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52(4):583-9.
5. Braut GS. Pandemi snl.no [updated 16. mars 2020; cited 2020 5. mai]. Available from: <https://sml.snl.no/pandemi>.
6. Langård SB, Geir S. epidemi snl.no [updated 12. mars 2020; cited 2020 5. mai]. Available from: <https://sml.snl.no/epidemi>.
7. Poulin R, Krasnov BR, Morand S. Patterns of host specificity in parasites exploiting small mammals. In: Morand S, Krasnov BR, Poulin R, editors. *Micromammals and Macroparasites: From Evolutionary Ecology to Management*. Tokyo: Springer Japan; 2006. p. 233-56.
8. Tjomlid GR. Flokkimmunitet- en kjapp innføring Saksynt2013 [cited 2013 17. Feb]. Available from: <https://tjomlid.com/2013/02/17/flokkimmunitet-en-kjapp-innforing/?fbclid=IwAR3PJ0tXOLZ44hNzjvHbTtIBtzuHW9vVkpVjI996STv26wadmonDdca6UuM>.
9. Shailaja P, Sowmya ANVL, Jyothi Sri Durga V. Regulatory requirements for Vaccine registration in United States. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*. 2018;6(2).
10. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*. 2018;9:1963-.
11. Sagdahl M. Omsorgsetikk: Store norske leksikon; 2019 [cited 2020 20. april]. Available from: <https://snl.no/omsorgsetikk>.
12. Bioingenjør faglig Institutt. Konsekvensetikk. 2013. In: *Etiske refleksjoner for engasjerte bioingenjører- Etikk for bioingenjører* [Internet]. Oslo: NITO Bioingenjør faglig Institutt. 2. . [14].
13. WHO. Coronavirus (COVID-19): World Health Organization; [Available from: <https://covid19.who.int>].
14. World Health Organization. WHO Director- General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020: World Health Organization; 2020 [Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>].
15. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. 2016;3(1):237-61.
16. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P, editors. *Coronaviruses: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York; 2015. p. 1-23.
17. Malik YS, Sircar S, Bhat S, Sharun K, Dhama K, Dadar M, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)—current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Veterinary Quarterly*. 2020;40(1):68-76.
18. University of Cambridge. COVID-19: Genetic network analysis provides 'snapshot' of pandemic origins. *Science Daily* 2020 [cited 2020 9. Apr]. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/04/200409085644.htm>.
19. Cascella M RM, Cuomo A, Dulebohn S, Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (Covid-19). *StatPearls*. 2020.
20. Totura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(4):397-412.
21. Kawai G. Stem-Loop. In: Dubitzky W, Wolkenhauer O, Cho K-H, Yokota H, editors. *Encyclopedia of Systems Biology*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 1990-.

22. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(4):586-90.
23. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9.
24. Lee N-H, Lee J-A, Park S-Y, Song C-S, Choi I-S, Lee J-B. A review of vaccine development and research for industry animals in Korea. *Clin Exp Vaccine Res*. 2012;1(1):18-34.
25. Pandey A, Cabello A, Akoolo L, Rice-Ficht A, Arenas-Gamboa A, McMurray D, et al. The Case for Live Attenuated Vaccines against the Neglected Zoonotic Diseases Brucellosis and Bovine Tuberculosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004572-e.
26. Barrett PN, Terpening SJ, Snow D, Cobb RR, Kistner O. Vero cell technology for rapid development of inactivated whole virus vaccines for emerging viral diseases. *Expert Review of Vaccines*. 2017;16(9):883-94.
27. Delrue I, Verzele D, Madder A, Nauwynck HJ. Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges. *Expert Review of Vaccines*. 2012;11(6):695-719.
28. Khan KH. DNA vaccines: roles against diseases. *Germs*. 2013;3(1):26-35.
29. Lee J, Arun Kumar S, Jhan YY, Bishop CJ. Engineering DNA vaccines against infectious diseases. *Acta Biomater*. 2018;80:31-47.
30. Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med*. 2016;62(1):4-11.
31. Wellcome. How can we develop a COVID-19 vaccine quickly? : Wellcome; 2020 [cited 2020 22 april]. Available from: <https://wellcome.ac.uk/news/how-can-we-develop-covid-19-vaccine-quickly>.
32. The History of Vaccines. The History of Vaccines. Available from: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>.
33. Folkehelseinstituttet. Hvorfor utredes nye vaksiner Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018 [Available from: <https://www.fhi.no/sv/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/hvorfor-utredes-nye-vaksiner/>].
34. Helse- og omsorgsdepartement. Tillegg til tildelingsbrev nr. 5- Robust system for vurdering av vaksiner [Brev]. Folkehelseinstituttet; 2017 [Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/bilder/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/tillegg-til-tildelingsbrev-nr.-51.pdf>].
35. Folkehelseinstituttet. Beskrivelse av prosessen Oslo: FHI; 2018 [updated 11.09.2019]. Available from: <https://www.fhi.no/sv/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/beskrivelse-av-prosessen/#1-metodevarsel-eller-metodeforslag>.
36. Aaberge IS. Sekretariat for «System for innføring av vaksiner i offentlig regi»: Folkehelseinstituttet; 2019 [Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/mandat_sekretariat_190402.pdf].
37. World Health Organization. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme: WHO; 2014 [Available from: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/policies_strategies/vaccine_intro_resources/nvi_guidelines/en/].
38. Statens legemiddelverk. Dokumentasjonskrav ved hurtig metodevurdering av vaksiner: Statens legemiddelverk; 2019 [updated 12.06.2019]. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/vaksiner>.
39. Dokumentasjonskrav ved hurtig metodevurdering av vaksiner [database]. Oslo: Statens legemiddelverk; 2019 [updated 12.06.2019]. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/vaksiner>.
40. Statens legemiddelverk. FHI. Retningsgivende notat om dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av vaksiner Oslo: Legemiddelverket; 01.06.2019 [Available from:

Review: Hvorfor tar det tid å fremstille en vaksine mot SARS-CoV-2 på markedet?

<https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningsgivende%20notat%201.6.2019.pdf>.

41. CEPI. Creating a world in which epidemics are no longer a threat to humanity: CEPI; [Available from: <https://cepi.net/about/whyweexist/>.
42. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften): Helse- og omsorgsdepartementet; 2007 [Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2007-06-28-814>.
43. Folkehelseinstituttet. Bestilling og utsending av vaksiner, immunglobuliner og sera Oslo: FHI; 2008 [updated 18.02.2020. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/bestilling-av-vaksiner-immunglobuliner-og-seraantitoksin/>.
44. Lundgren B. 'Rhyme or reason?' Saying no to mass vaccination: subjective re-interpretation in the context of the A(H1N1) influenza pandemic in Sweden 2009-2010. *Med Humanit.* 2015;41(2):107-12.
45. Dyer C. UK vaccine damage scheme must pay £120 000 to boy who developed narcolepsy after swine flu vaccination. *BMJ : British Medical Journal.* 2015;350:h3205.
46. Ryan J. WHO declares anti-vax movement a global health threat in 2019. *CNET.* 2019 01.17.2019.
47. Dalland O. Metode og oppgaveskriving for studenter. 4. utg. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2007.

