

Om Pandemrix

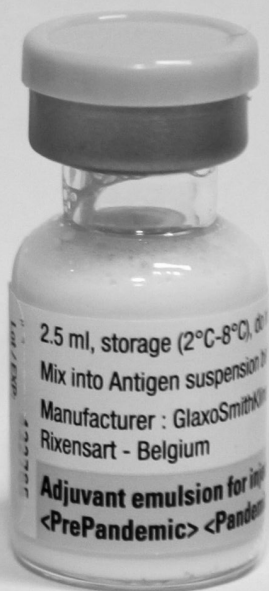
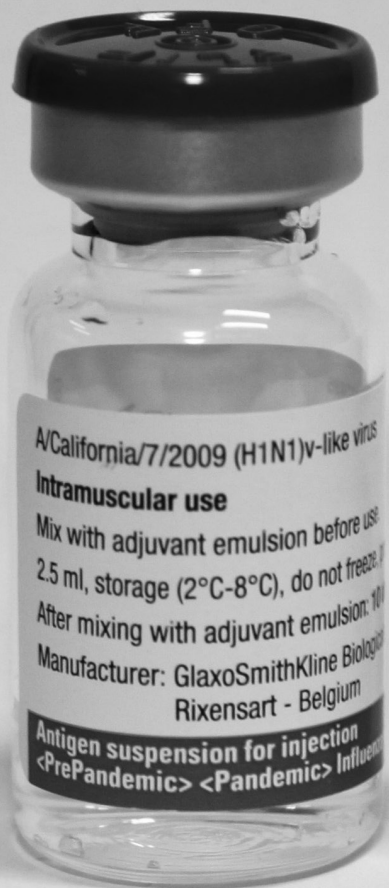
Mats Reimer blickar tillbaka på vilka lärdomar vi kan dra av vaccineringen med Pandemrix, och hur de kan hjälpa oss att bedöma riskerna med de nya Covid-19-vaccinen .

SVENSKA BARN är i regel mycket friska. Svåra infektioner är idag relativt sällsynt och undernäring ännu ovanligare. De dominerade sjukdomarna under uppväxten kan hänföras till kroppens två mest komplicerade system; nervsystemet och immunsystemet. I nervsystemet finner vi epilepsi, cerebral pares, adhd, autism, utvecklingsstörning, tvångssyndrom och annan psykiatri. Till sjukdomar immunsystemet hör eksem, astma, allergi och autoimmuna sjukdomar som barndiabetes, ledinflammationer, hypotyreos, inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki (glutenöverkänslighet) och den tidigare mycket sällsynta sjukdomen narkolepsi.

Narkolepsi var så sällsynt att jag under 30 år med grundutbildning, specialistutbildning och sedan arbete som barnläkare fram till 2010 aldrig hade träffat någon sådan patient. Diagnosen nämndes förstås på neurologikursen, men den hade bleknat i mitt minne så det tog ett bra tag innan jag förstod att detta var vad ett par av mina patienter led av. Huvudsymtomen vid narkolepsi är att onormalt lätt falla i sömn dagtid samtidigt som nattsömnen är störd, och episoder där musklerna plötsligt tappar kraft, speciellt vid starka känslor (kataplexi). Två andra obehagliga symtom är sömnparalys och hypnagoga hallucinationer, i gränsen mellan sömn och vakenhet, men sådan nattmara kan även personer utan narkolepsi uppleva.

I Malmö reagerade barnneurologen Lars Palm när han våren 2010 plötsligt träffade på sex barn med narkolepsi, en diagnos han normalt inte ställde ens en gång per år. Alla dessa nya fall hade fått sina symtom inom några månader efter vaccin mot den pandemiska influensan H1N1 som bröt ut 2009. Redan tidigt trodde läkaren att tidssambandet med vaccinet kunde vara ett orsakssamband, men det tog över ett år av forskning innan Läkemedelsverket ansåg detta vara bekräftat. Uppåt 500 patienter kan vara drabbade, de flesta i Sverige och Finland. Exakt antal är svårt att veta, och ju äldre patient och ju längre tid mellan vaccin och symtom desto osäkrare orsakssamband.

Från början misstänkte många att det var tillsatser i vaccinet som kunde vara det skadliga ämnet. Pandemrix innehöll en ny typ av adjuvans, ämnen som skall aktivera immunförsvaret så att det svarar på de ingående virusproteinerna. Vaccinet var trögflytande och vitt som grädde av det fettbaserade adjuvans som kallas AS03, helt olikt vac-

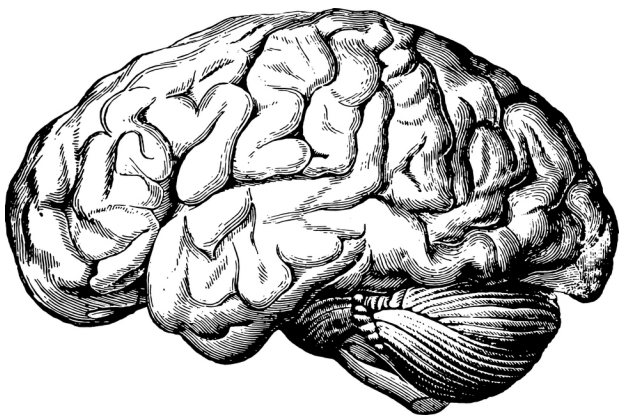


ciner vi använt tidigare. AS03 var verkligen ett kraftfullt ämne, och det ansågs nödvändigt för att mängden virusprotein skulle kunna minskas (och därmed räcka till fler doser). Möjligen var mängden AS03 onödigt hög, många fick feber efter vaccination. Immunsvaret på en enda dos Pandemrix visade sig vara så bra att man valde att skrota den andra dos som först var planerad till alla. (Barn under 13 år gavs dock två halva vuxendoser.)

Men två fakta talade emot att adjuvans var boven. Dels producerade företaget GlaxoSmithKline ett nästan identiskt vaccin i Kanada, kallat Arepanrix, och det ökade inte förekomsten av narkolepsi bland vaccinerade barn, trots samma innehåll av AS03. Dels kom rapporter från Kina att själva epidemin med H1N1 verkade ligga bakom en klar ökning av barn och unga med narkolepsi, vilket alltså gällde barn som inte var vaccinerade.

Pandemrix med H1N1-proteiner, möjligen även naturlig H1N1-infektion, kan hos en del individer trigga en autoimmun sjukdom där immunsystemets T-celler angriper en viss sorts nervceller djupt inne i hjärnan (i bakre hypotalamus). Dessa nervceller producerar neuropeptiden orexin (även kallat hypokretin) som bland annat styr vakenhet. När tillräckligt många av dessa nervceller dukt under uppstår brist på orexin (vilket kan mätas i ryggmärgsvätskan) och symtom på narkolepsi följer.

Narkolepsi har uppskattats drabba cirka ett barn per 16.000 vaccinerade barn, varför det hade varit nästan omöjligt att hitta denna biverkan även om man gjort större studier på fler barn än de knappt 100 som man testat på innan vaccinet godkändes. Risken är inte samma för alla; så gott som alla patienterna med narkolepsi har en viss



genetiskt bestämd variant av HLA-molekyler på cellernas yta (*human leucocyte antigen*, ibland kallat transplanteringsantigen eller vävnadstyp). Om man tillhör de tre fjärdedelar av befolkningen som inte bär denna HLA-typ är risken så gott som noll, om man däremot har DQB0602 och är barn ökar risken till en kvarts promille (1/4000). Varför nästan bara barn och ungdomar drabbas vet man inte.

Trots tio års forskning vet man fortfarande inte säkert varför just Pandemrix gett denna risk men inte systervaccinet Arepanrix. Analys av de två vaccinen visar dock att de inte innehåller identiska mängder av virusproteinet neuraminidas (som står för N i H1N1) då Europa och Kanada använt något olika metoder för att rena fram proteinerna. Mer oväntat varierar dessutom vissa protein i sin aminosyrasekvens på grund av mutationer som skett när vaccinvirus odlats fram i hönsägg. Spontana mutationer

gör alltså att samma vaccin producerat med samma metod i samma anläggning efter en tid kan innehålla proteiner som inte längre är helt identiska med de man fick fram i början. Men det behöver inte vara skillnaden i sammansättning som är förklaringen. Det kan också vara timing, att vaccin i Kanada och Europa gavs i olika faser av epidemin, eller vara kombinationen av vaccin och att ungefär samtidigt smittas av levande virus.

Framtida forskning ger förmodligen säkrare svar, men det hjälper inte de unga som drabbats. Sjukdomen kan inte botas, bara lindras med olika läkemedel för att öka vakenhet dagtid och minska kataplexin. Pandemrix-katastrofen har förstås gett vaccinförnekare vatten på sin kvarn, men småbarnsföräldrarna verkar ha förstått och litat på att BVC-vaccinerna har en helt annan säkerhetsprofil än i hast framtagna pandemivaccin. Svenska barn har aldrig varit så väl vaccinerade som nu.

Vilka lärdomar kan dras av denna historia? Sällsynta biverkningar kan vara omöjliga att upptäcka förrän läkemedel används i större skala. Biverkningar kan ibland drabba enbart vissa åldersgrupper, och bara de med viss genetisk uppsättning. Och om en infektion i sig kan trigga autoimmun sjukdom finns risk att vaccin kan trigga på liknande sätt.

Just det sistnämnda gör att jag tror det kommer dröja innan de yngre barnen vaccineras mot SARS-CoV-2, om de någonsin kommer vaccineras. Covid-19 kan hos vissa barn starta den immunologiska sjukdomen MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) flera veckor efter en ofta mycket lindrig coronainfektion. MIS-C liknar en hel del den bland barnläkare välkända Kawasakis

sjukdom med kraftig inflammation, och några av de virus som misstänkts kunna sätta igång Kawasaki har varit just tidigare kända coronavirus. När barn så sällan blir allvarligt sjuka i Covid-19 tror jag inte att man kommer rekommendera ett vaccin som har okänd risk men liten nytta för det enskilda barnet.

SARS-CoV-2 kommer sannolikt vara med oss för alltid, förhoppningsvis efter hand enbart som en i regel lindrig barnsjukdom. Men så länge inte virus muterat till att bli mer harmlöst kommer vi nog under många år fortsätta att stärka immunförsvaret med coronavaccin i vuxen ålder.

Referenser:

- <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/neurologi/narkolepsi/>
- Han, F. et al. (2011), Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol.*, 70: 410-417. <https://doi.org/10.1002/ana.22587>
- Ambati, A. et al. Mass Spectrometric Characterization of Narcolepsy-Associated Pandemic 2009 Influenza Vaccines. *Vaccines* 2020, 8, 630. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040630>