

Godkjenningen av Pandemrix er basert på prinsippet om modellvaksiner (1). Dette går i korthet ut på at vaksinen prøves ut med en viruskomponent befolkningen ikke har immunitet mot (eksempelvis fugleinfluensa, H5N1). Ved en ny pandemi byttes viruskomponenten i vaksinen ut med det aktuelle viruset, i dette tilfellet A(H1N1). Pandemrix modellvaksine var prøvd ut på over 5000 personer, men ikke gravide.

Gjennom mange års erfaring med influensavaksiner er hyppigheten og fordelingen av bivirkninger relativt godt kjent. Som for alle nye vaksiner er skjerpet overvåkning etter markedsføring viktig for å avdekke eventuelle sjeldne bivirkninger. Helsemyndighetene ba om at helsepersonell skulle prioritere rapportering av alvorlige eller uventede hendelser og ha spesielt fokus på immunologiske sykdommer, som Guillain-Barrés syndrom (2).

Materiale og metode

I Norge ble om lag 2,2 millioner personer vaksinert med Pandemrix og cirka 500 eggallergikere med Celvapan. I denne artikkelen omtales bare meldte bivirkninger med Pandemrix. Per 1. april 2010 var det kommet inn 1049 meldinger om mistenkte bivirkninger av Pandemrix (TABELL 1). Hver bivirkningsmelding kan inneholde flere ulike bivirkningsreaksjoner. Det samlede antall reaksjoner var 4384 (TABELL 2).

De alvorlige hendelsene (eksempelvis anafylaksi, dødsfall, abort og dødfødsler og Guillain-Barrés syndrom) ble nøye fulgt opp for å skaffe mest mulig detaljerte opplysninger som bakgrunn for vurdering av årsakssammenheng.

Resultater

Samlet utgjorde bivirkningsmeldingene omtrent en melding per 2100 vaksinerte, mens de alvorlige meldingene utgjorde en melding per 8600 vaksinerte. De fleste reaksjonene var vanlige og raskt forbigående vaksinerreaksjoner slik som smerter på injeksjonsstedet, frysninger og ubehag (TABELL 2).

Smaksendringer og tap av smakssans

I alt ble det meldt om 72 tilfeller av påvirkning av smakssansen. Det var 52 tilfeller av smaksendringer (mest i form av metallsmak i munnen), sju tilfeller av redusert og 13 tilfeller av opphevet smakssans.

TABELL 1: Antall meldte bivirkninger med Pandemrix

Samlet antall meldinger	1049
Alvorlige bivirkninger	257
Dødsfall	10
Spontanabort og fosterdød	28

Kramper

Det ble meldt om 30 tilfeller med krampeanfallet. Noen av tilfellene oppstod som følge av vasovagale reaksjoner og noen var feberkramper. Krampeanfallet ble meldt hos ni pasienter med kjent epilepsi. Av disse var det tre som ikke hadde hatt krampeanfallet på flere år.

TABELL 2: Antall meldte reaksjoner med Pandemrix

HOVEDGRUPPER	ANTALL REAKSJONER
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet EKS: Frysninger, ubehag, feber, brystmerter, smerter på injeksjonsstedet	1103
Nevrologiske symptomer EKS: Endret smaks og luktesans, hodepine, nedsatt bevissthet, svimmelhet, bevissthetstap, nummenhet, lammelser, kramper	963
Mage-tarmsymptomer EKS: Magesmerter, kvalme, brekninger, diaré	484
Hudsymptomer EKS: Utslett, kløe	419
Muskelskjelettsymptomer EKS: Muskelsmerter, leddsmerter, muskeltivhet	339
Luftveissymptomer EKS: Pustevansker, hoste, irritasjon i luftveiene, nysing, heshet	297
Psykiatriske symptomer EKS: Søvnforstyrrelser, rastløshet, slapphet, engstelse	185
Karsymptomer EKS: Rødming, blekhet	129
Øyesymptomer EKS: Tåreflod, rødhet eller kløe i øyet, redusert syn, lysskyhet	85
Hjertesymptomer EKS: Cyanose (blå i huden), rask hjerterytme, hjertebank	87
Endringer i laboratoriesvar EKS: Unormal puls	52
Infeksjoner EKS: Luftveisinfeksjoner, bihulebetennelse	50
Symptomer fra immunsystemet EKS: Anafylaktisk reaksjon	36
Hendelser knyttet til graviditet Spontanabort, fosterdød, livmorkramper	41
Symptomer fra blod- og lymfesystemet EKS: Hevelse i lymfekjertler	32
Stoffskifte- og ernæringsbetingede symptomer EKS: Redusert appetitt	27
Øresymptomer	25
Symptomer fra kjønnsorganer EKS: blødning	18
Skader og forgiftninger	3
Nyre- og urinveissymptomer	4
Lever- og galleveissymptomer	2
Svulster, godartede og ondartede	2
TOTALT	4384



UTPOSTEN/STOCKHOLM

Anafylaksi

Det kom 30 meldinger om mistenkt anafylaksi eller mistenkte alvorlige straksallergiske reaksjoner. Meldingene ble klassifisert etter Brighton-klassifikasjonen som bedømmer sannsynligheten for at det dreier seg om anafylaksi (3). Meldingene fordelte seg med 11 tilfeller i klasse 1–3 (tilfredsstillende diagnostiske kriterier for anafylaksi) og 19 i klasse 4–5 (tilfredsstillende ikke diagnostiske kriterier). Hyppigheten av anafylaksi med Pandemrix synes å være minst fem per million vaksinerte i Norge. Av de 11 bekreftede anafylaksitilfellene var bare én person under 20 år. Median alder var 39 år.

Narkolepsi

Til 15.9.2010 var det meldt om åtte tilfeller av narkolepsi hos vaksinerte. Pasientene var i alderen fra fire til 34 år. I de fleste tilfellene gikk det en til to måneder etter vaksinering før symptomer på narkolepsi oppstod.

Guillain-Barrés syndrom

Det ble meldt om fem tilfeller av Guillain-Barrés syndrom. Pasientene var i alderen 53–89 år. Flere hadde fått andre vaksiner eller hatt infeksjonssykdommer som også kan forklare sykdomsbildet.

Dødsfall

Det ble meldt om ti dødsfall i nær tidsmessig sammenheng med vaksinasjonen. Alderen på de døde varierte fra 23 år til 101 år. Alle som døde hadde underliggende sykdommer som også kunne forklare dødsfallet.

Aborter og dødfødsler

Til sammen er det meldt om 28 tilfeller av aborter og dødfødsler. Seks aborter inntraff i svangerskapsuke uke 6–12, 14 aborter i uke 13–21, og åtte dødfødsler i uke 22–40. Det ble gjort et betydelig arbeid med å innhente opplysninger

om hvert enkelt tilfelle og granskningen pågår fortsatt. I mange av tilfellene forelå annen alvorlig patologi som også kunne forklare aborten eller dødfødselen.

Diskusjon

I et spontanrapporteringssystem er det vanligvis en betydelig underrapportering av bivirkninger (4). Erfaringsmessig er det en høyere meldefrekvens for alvorlige bivirkninger enn for lite alvorlige. Spesiell oppmerksomhet rundt massevaksinasjon kan muligens øke meldefrekvensen. I USA ble det meldt dobbelt så mange mistenkte bivirkninger etter pandemivaksinen som etter sesonginfluensavaksine (5). Det er derfor vanskelig å sammenligne bivirkningstallene for Pandemrix med tallene for vaksiner mot sesonginfluensa. Tall fra litteraturen tyder på at forekomsten av enkelte typer bivirkninger kan være noe høyere med Pandemrix enn med sesonginfluensavaksine.

Enkelte vaksinebivirkninger (for eksempel feber, muskelsmerter, leddsmerter og generell uvelfølelse) kan være vanskelige å skille fra influensasymptomer. Noen vaksinerte fikk antagelig influensa før de hadde fått beskyttelse av vaksinen.

Over 40 prosent av den norske befolkningen ble vaksinert i løpet av kort tid. Statistisk sett vil det derfor oppstå mange hendelser som ikke har annen forbindelse med vaksinen enn tilfeldig sammenfall i tid (6).

Det kom en rekke meldinger om smaksendringer og tap av smakssans, også fra andre land. Disse bivirkningene ble hyppigere meldt i forbindelse med denne vaksinen enn med andre vaksiner og legemidler. Mange av hendelsene oppstod umiddelbart eller få dager etter vaksineringen. Årsaken er usikker, men kan skyldes ett eller flere av inn-

holdsstoffene i vaksinen (RAMME 1). Andre årsaker til smaksendringer kan være legemidler, virusinfeksjoner, endokrinologiske og immunologiske sykdommer. Forekomsten av smaksforstyrrelser i befolkningen er lite kjent.

Utløsning av kramper i forbindelse med Pandemrixvaksinasjon hos pasienter med epilepsi er sett både i Norge og i andre land. En epidemiologisk studie er startet i Sverige for å få mer kunnskap om mulig årsakssammenheng.

Antallet alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) synes å være noe høyere enn det som vanligvis rapporteres ved influensavaksinasjon. De meldte tilfellene utgjør minst fem tilfeller per million vaksinerte. Hyppigheten av anafylaksi ved alle former for vaksiner angis i litteraturen å være mellom en og ti per million vaksinerte og er høyere hos voksne enn hos barn (3, 7, 8). Forekomsten av anafylaksi understreker viktigheten av anafylaksiberedskap. Ingen pasienter fikk varig mén.

De meldte tilfellene av narkolepsi har skapt stor oppmerksomhet. Tilfeller er meldt i flere land, men særlig fra Finland, Sverige og Norge. Det er startet en større epidemiologisk utredning for å vurdere om det kan være noen årsakssammenheng med vaksinen.

Økt forekomst av Guillain-Barrés syndrom ble sett etter massevaksinasjon mot svineinfluensa i USA i 1976 (9). Man fant da en frekvens på litt under ett ekstra tilfelle per 100 000 vaksinerte. Senere har noen epidemiologiske studier konkludert med at influensavaksiner medfører en liten økning av den relative risikoen for å utvikle Guillain-Barrés syndrom (10), mens andre ikke har funnet en slik sammenheng (11). Relativ risiko for å utvikle Guillain-Barrés syndrom hos vaksinerte har variert mellom 0,8 og 1,7 i forhold til uvaksinerte. For en sesonginfluensavaksine med skvalenbasert adjuvans (RAMME 1), gitt i over 27 millioner doser, er rapporteringsfrekvensen for Guillain-Barrés syndrom beregnet til tre tilfeller per ti millioner doser (12). Oppgaven til adjuvans er å forsterke immunresponsen på vaksinen. Antallet meldte tilfeller av Guillain-Barrés syndrom i Norge ligger på omtrent to tilfeller per million vaksinerte. Siden Guillain-Barrés syndrom også har andre årsaker enn vaksiner, er det helt nødvendig med

epidemiologiske studier for å fastslå om Pandemrix gir en økt forekomst eller ikke. Så langt er konklusjonen at Pandemrix neppe gir høyere forekomst av Guillain-Barrés syndrom enn forventet (13). En epidemiologisk studie av Guillain-Barrés syndrom i perioden november 2009 til oktober 2010 er startet i Norge og andre land.

Et viktig spørsmål ved vaksinasjon av gravide er mulig påvirkning av fosteret. Vaksinerings av gravide i andre og tredje trimester ble anbefalt fordi rapporter fra andre land tydet på at gravide hadde en høyere risiko for å få et alvorlig sykdomsforløp (14, 15). Pandemrix var ikke utprøvd på gravide, men det foreligger betydelig erfaring med vaksiner mot sesonginfluensa. Det har tidligere ikke vært sett fosterskadelige effekter av influensavaksine. I perioden 1999–2008 skjedde det årlig om lag 470 aborter og dødfødsler etter 12. svangerskapsuke (Svenn-Erik Mamelund, personlig meddelelse). Vi har ikke nøyaktig oversikt over hvor stor andel av de gravide som ble vaksinert med Pandemrix, men rundspørringer til legekontorer antydte 70 prosent. Hvis dette tallet er riktig har sannsynligvis om lag 20 000 gravide blitt vaksinert. På bakgrunn av dette er antallet meldte aborter og dødfødsler ikke høyere enn forventet statistisk sett. Usikkerheten omkring meldefrekvensen gjør at det imidlertid ønskelig at sikkerheten for fosteret bekreftes gjennom en epidemiologisk studie i Norge. Folkehelseinstituttet og Legemiddelverket er i ferd med å gjennomføre en slik studie.

Antallet meldte dødsfall hos vaksinerte var ti. Statistisk sett skulle det inntruffet et betydelig større antall dødsfall i nær tidsmessig sammenheng med vaksinasjon. Dette tyder på at legene i de fleste tilfellene har vurdert det som usannsynlig at vaksinen var årsak til dødsfallet og dermed ikke sendt bivirkningsmelding. Antallet meldte dødsfall reflekter ikke det virkelige antall dødsfall som skjedde kort tid etter vaksinerings og understreker problemet med å vurdere forekomst av bivirkninger uten å ha tilgang til epidemiologiske data.

Konklusjon

Bivirkningsmeldingene i forbindelse med massevaksinerings med Pandemrix tyder ikke på at bivirkningene skiller seg vesentlig fra det som var ventet. Meldingene om smaksforstyrrelser var uventede og ikke tidligere kjent. Anafylaksi

RAMME 1

Innholdstoffer i Pandemrix

- Virusprotein (Influensa A, H1N1)
- Adjuvans (skvalen, DL- α -tokoferol og polysorbat 80)
- Thiomersal

- Oktoksinol 10
- Natriumklorid
- Dinatriumhydrogenfosfat
- Kaliumdihydrogenfosfat
- Kaliumklorid

- Magnesiumklorid
- Vann
- Mulig spor av eggprotein, gentamycin og formalin



kan være noe hyppigere med Pandemrix enn andre vaksiner. Om det er noen sammenheng mellom narkolepsi og vaksiner er usikkert. Tilsvarende har aldri blitt rapportert tidligere. Antallet meldte dødsfall, aborter og dødfødsler var ikke høyere enn forventet statistisk sett og vi har på bakgrunn av bivirkningsmeldingene ikke holdepunkter for at vaksiner med Pandemrix har vært årsak til slike hendelser. Ved senere pandemier kan vi mest sannsynlig gå ut fra at bivirkninger av vaksinen ikke vil være noe stort problem. Beslutninger om massevaksinasjon bør derfor hovedsakelig tas ut fra pandemiens utbredelse og alvorlighetsgrad.

Referanser

1. European Medicines Agency. European Medicines Agency pandemic influenza (H1N1) website. Authorisation procedures. www.ema.europa.eu/influenza/vaccines/authorisation_procedures.htm (26.4.2010)
2. Folkehelseinstituttet. Oppfølging av mistenkte bivirkninger etter pandemivaksinasjon. www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6129&MainArea_5661=6129:0:15,5041:1:0:0:::0:0&MainLeft_6129=5544:80266::1:6130:2:::0:0 (26.4.2010)
3. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25: 5675–84.
4. Harg P, Lislevand H, Buajordet I, Madsen S. Bivirkningsrapportering og legemiddelovervåking. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123:331–2.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines – United States, October 1–November 24, 2009. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5848a4.htm (26.4.2010)
6. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, Macdonald N, Law B et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009; 374: 2115–22.
7. Tang ML, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9: 351–6.
8. Nøkleby H. Vaccination and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 9–13
9. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailliau HF et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 105–23.
10. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2217–21.
11. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979–1980 and 1980-1981: lack of an association with influenza vaccination. *JAMA* 1982; 248: 698–700.
12. Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine* 2008; 26: 3209–22.
13. Press R, Andersen O. Guillain-Barrés syndrom och massvaccinationen mot A/H1N1. Ingen riskökning har rapporterats hittills. *Läkartidningen* 2010; 107: 666–7.
14. ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, Bello-mo R, Bailey M, Cooper DJ et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1925–34.
15. The ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1279.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: steinar.madsen@legemiddelverket.no