
Internationellt samarbete inom ultrasnabb vaccinutveckling

HANNA NOHYNEK

Utvecklingen av ett coronavaccin gick snabbt framåt under 2020. Kineserna publicerade DNA-sekvensen för sars-cov-2 den 11 januari 2020. I många länder hade den offentliga och den privata sektorn livligt samarbete kring framtagning av vacciner. Det gav bättre möjligheter till framgång, särskilt för sådana aktörer som inte själva hade tillräckliga ekonomiska resurser för att genomföra kapitalintensiva kliniska prövningar. Läkemiddelsmyndigheterna kom också till hjälp och utvärderade insamlade prekliniska och kliniska data allteftersom de kom in.

Efter att DNA-sekvensen blev tillgänglig tog det totalt 326 dagar tills det första coronavaccinet licensierades för nödfallsanvändning. Under tiden hade cirka 1,6 miljoner människor hunnit avlida i covid-19. Denna tidsrymd är betydligt längre än den uttalade avsikten som var 100 dagar, men väldigt mycket kortare än den genomsnittliga tid det normalt tar att utveckla ett nytt vaccin till en produkt med försäljningstillstånd, vilket är mer än tio år.

De mRNA-baserade läkemedlens och vaccinernas historia

Det var 1961 som mRNA upptäcktes, men redan 1990 föddes tanken att mRNA kunde användas som vaccin. Några år senare, 1993, upptäckte forskarna att det med hjälp av mRNA gick att aktivera den cellförmedlade immuniteten, och 1995 beskrevs antikropps-bildning som igångsattes av mRNA. Efter det prövades mRNA för olika terapeutiska ändamål, såsom behandling av cancer. Kliniskt gångbara vaccinkandidater lät dock vänta på sig. Problemet var att det immunologiska svaret var för svagt. Det gick nämligen inte att transportera tillräckligt med mRNA ända fram till cellen, utan det förstördes på vägen. Det slutliga genombrottet kom när mRNA packades in i skyddande lipidpartiklar. De mRNA-vacciner som nu används är baserade på denna teknik.

SKRIBENTEN

Hanna Nohynek, med.dr, överläkare vid Institutet för hälsa och välfärd THL.

Övriga coronavacciner

Åtminstone sju olika tekniker har använts inom coronavaccinforskningen (tabell 1).

Tabell 1. Olika tekniker som har använts inom utvecklingen av coronavacciner.

Vacciner som använder "gammal teknik"	Vacciner som använder "ny teknik"
Levande försvagat	mRNA
Inaktiverat	DNA
Proteinsubenheter	Vektor (icke-replikerande)
Virusliknande partikel	

Vaccinationsprogram och vaccinationstäckning i olika länder

Coronavaccinationsprogrammen och vaccinationstäckningen i olika länder har påverkats avsevärt av landets inkomstnivå och tillgången till vacciner. Finland hade en fördel eftersom vårt land deltog och fortfarande deltar i EU-kommissionens gemensamma upphandling av covidvaccin. Eftersom det rådde en betydande brist på vaccin i början av pan-

demin, skapade Världshälsoorganisationen WHO en färdplan för att prioritera vaccinering. Enligt den ska de som hade störst risk för allvarlig sjukdom skyddas först, det vill säga äldre, de som hör till medicinska riskgrupper och vårdpersonal. Vårdpersonalen skulle skyddas främst för sin egen skull, men också för att upprätthålla hälso- och sjukvårdens kapacitet.

Om man granskar hur coronavaccin har använts globalt, är det uppenbart att WHO:s instrument Covax, som var tänkt att garantera lika tillgång till coronavaccin för alla medlemsländer, har misslyckats. Vaccinnationalismen vann över vaccinsolidariteten när länderna bedrev en hänsynslös utrikespolitik med vaccinerna som slagträ.

Det var tursamt för Finland att EU-länderna gick in för gemensam upphandling av coronavaccin. I maj 2020 uppmanade den nationella vaccinationsexpertgruppen Institutet för hälsa och välfärd och Social- och hälsovårdsministeriet att skaffa minst ett mRNA-vaccin, ett adenovirusvektorvaccin och ett traditionellt

tillverkat proteinadjuvansvaccin för Finlands behov, eftersom det i början av epidemin ännu inte fanns tillräckligt med information om vilken av de många vaccinkandidaterna som skulle visa sig vara effektiv.

I slutet av oktober 2022 hade 68,4 procent av världens befolkning fått minst en dos coronavaccin. Totalt hade 12,86 miljarder vaccindoser getts över hela världen och cirka 2,69 miljarder doser ges fortfarande dagligen, även om viljan att låta sig vaccineras har minskat klart. Det gäller särskilt låginkomstländer, där bara knappt en fjärdedel (23,3 procent) har fått minst en dos (figur 1). Från och med den andra vaccindosen har det nästan enbart använts mRNA-vacciner.

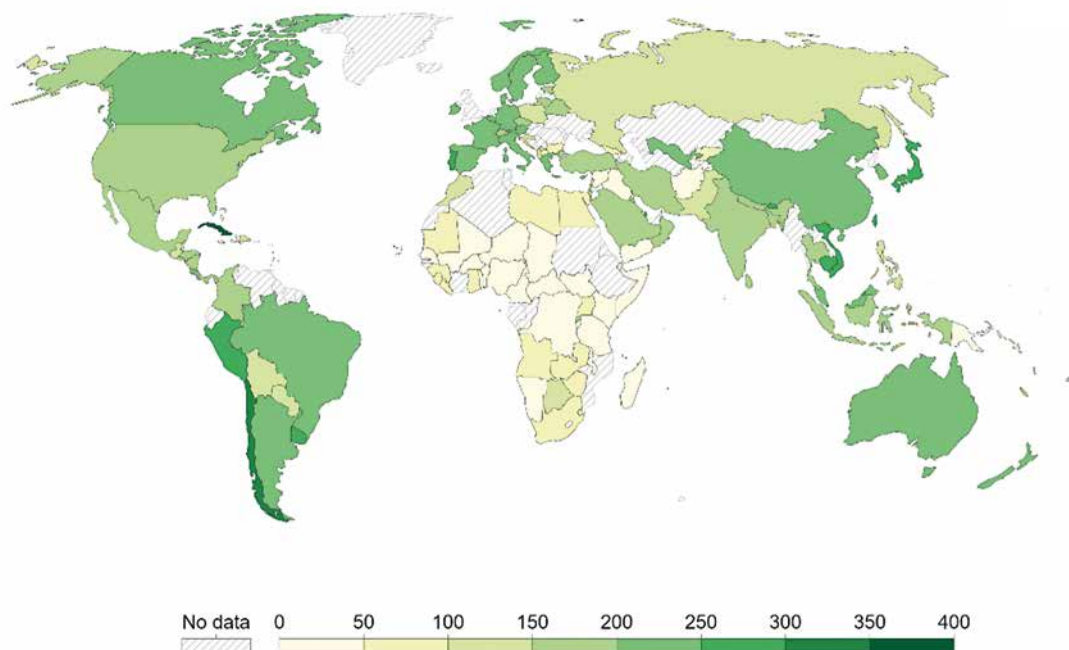
Coronavaccinernas effekt

Både kliniska prövningar och erfarenheter i verkliga livet har visat att av flera olika typer av vacciner överträffar mRNA-vaccinerna förväntningarna. De är de mest effektiva för att

Total COVID-19 vaccine doses administered per 100 people, Oct 22, 2022

All doses, including boosters, are counted individually.

Our World
in Data



Source: Official data collated by Our World in Data – Last updated 23 October 2022

OurWorldData.org/coronavirus • CC BY

Figur 1. Coronavaccinationstäckning i olika länder uttryckt som vaccindoser per 100 personer. (Källa: OurWorldInData, <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>)

förebygga allvarliga former av covid-19. Till och med hos äldre vaccinerade har mer än 90 procents skydd uppnåtts med två doser av vaccinet. Adenovirusvektor- och proteinadjuvansvaccinerna är också effektiva eftersom de ger ett skydd som ligger kring 80 procent. De traditionella inaktiverade vaccinerna, som har använts särskilt i Kina och länder som samarbetar med Kina, har däremot uppskattats nå bara cirka 60–70 procents effekt.

I början skyddade mRNA- och adenovirusvektorvaccinerna bra mot infektion och smitta orsakade av den ursprungliga alfavarianten av viruset. Med deltavarianten förändrades situationen och efter att omikronvarianten blivit det dominerande viruset är den skyddande effekten mot infektion endast måttligt, 40–60 procent. Skyddet är dessutom kortvarigt och försvinner helt på några månader. Uppföljning på befolkningsnivå visar att mRNA-vaccinerna för närvarande knappast skyddar mot smitta, även om skyddseffekten mot allvarlig sjukdom som kräver intensivvård

eller annan sjukhusanknuten vård och mot dödsfall fortfarande är utmärkt. Vad gäller de nya variantanpassade vaccinerna finns det ännu inte tillräckligt med information om deras skydd mot smitta. Antikropsstudier, som används som korrelat för skydd mot infektion, tyder dock inte på att någon större förbättring är att vänta.

Vaccinernas säkerhet

De två mRNA-vaccinerna som används i stor utsträckning i Finland har visat sig vara tillräckligt säkra för att få obegränsat försäljningstillstånd av Europeiska läkemedelsmyndigheten. Båda vaccinerna orsakar rätt mycket (hos en av tio) trötthet, feber och muskel- och ledvärk (tabell 2). Eftersom dessa vacciner har getts i ett så stort antal doser, har också sällsynta och mycket sällsynta biverkningar uppmärksamats av Europeiska läkemedelsmyndigheten. Anafylaxi är en sällsynt biverkning, men ändå vanligare än vad som

Tabell 2. Biverkningar av vaccinerna.

	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria
Doser	665 miljoner	158 miljoner	69 miljoner
Biverkningar	919 tusen	253 tusen	315 tusen
Dödsfall	8,2 tusen	1,1 tusen	1,6 tusen
1/10	Trötthet, huvudvärk, muskel- och ledvärk, frossa, feber, diarré	Trötthet, frossa, feber, svullna/ömma lymfknutor i armhålorna, huvudvärk, muskel- och ledvärk, illamående	Trombocytopeni, uppkastning, diarré, värk i extremiteterna
1/100	Klåda, värk i överarmen, svullna lymfknutor, sömnhighet, sjukdomskänsla, aptitlöshet, kraftlöshet, hyperhidros	Klåda, yrsel, buksmärta	Svullna lymfknutor, aptitlöshet, yrsel, sömnhighet, kraftlöshet, hyperhidros, buksmärta, muskelspasmer, urtikaria
1/1 000	Facialis pares	Facialis pares, ansiktssvullnad (vid förekomst av utfyllnadssubstanser), känslösbortfall, nedsatt känsla	Facialis pares
1/10 000	Myokardit, perikardit, ansiktssvullnad, erythema multiforme, avvikande känsel	Myokardit, perikardit, erythema multiforme	Trombos med trombocytopeni-syndrom, Guillain-Barrés syndrom

rapporterats vid till exempel influensavaccinationer.

Framtidsutsikter

Efter mer än tjugo år av systematisk utveckling har mRNA-vaccinerna visat sig vara ett genombrott på de vaccintekniska plattformarnas område. De läkemedelsföretag som nådde framgångar i samband med coronapandemin har snabbt utvecklat flera nya vaccinkandidater mot olika luftvägspatogener. Vid sidan av coronavaccinerna är vacciner mot influensa, RSV och metapneumovirus under utveckling och mRNA erbjuder då en ny möjlighet att också få bukt med mer sällsynta virussjukdomar. För närvarande är ett flertal akademiska och biotekniska grupper med och konkurrerar om framgångar inom mRNA-området. Inte bara vacciner står i fokus för mRNA-tekniken, utan den vidareutvecklas givetvis precis tidigare också för terapeutiska ändamål, alltså för att behandla cancer, reparera vävnader och korrigera metabola störningar orsakade av gendefekter.

Det finns visserligen också en del utmaningar med mRNA-vaccinerna. En av dem är behovet att minska koncentrationen, vilket skulle kunna göra vaccinet bättre tolererat. Varaktigheten av skyddet mot slemhinneinfektion är ett problem som kanske inte går att lösa med en injicerbar produkt och många har satt sitt hopp till ett vaccin i form av nässpray eller aerosol. En kylkedja som kräver mycket låga temperaturer, mellan minus 20 och minus 70 grader, är ett svårlöst problem särskilt i låginkomstländer. Den termiska stabiliteten hos mRNA-vacciner

måste därför förbättras. Och slutligen är tillgången på råvaror också en flaskhals, liksom produktionsanläggningarnas kapacitet.

Mitt bland alla dessa utmaningar är det dock bra att komma ihåg att mRNA-tekniken kan göra det möjligt att förebygga många infektionssjukdomar och att snabbt modifiera redan existerande vacciner för att svara på den rådande epidemisituationen. Arbete pågår redan nu i stor skala med nästa generations lipidnanopartiklar (joniserande lipider med nya verkningsätt), med nya transportmetoder in i cellen och med optimering av självreplikerande RNA. Produktionen utökas på flera kontinenter, också i Afrika, där länderna har för avsikt att etablera åtta mRNA-hubbar för att skydda kontinenten mot nya manifestationer av vaccinationsnationalism.

Hanna Nohynek
hanna.nohynek@thl.fi

Bindningar: Föreläsningarvode från Finlands Mikrobiologer rf. Forskare inom immunologiska forskningsprojekt kring corona- och influensavirus vid THL. Medlem i SAGE (Strategic Advisory Group of Experts) för vacciner och immunisering vid WHO och ordförande för dess arbetsgrupp för coronavaccinering. Medlem i DSMB (Data and Safety Monitoring Board) för studien ComCov vid Oxfords universitet. Medlem i DSMB vid konsortiet Vaccelerate.

Referens

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#overview-section>

Summary

International collaboration in ultrafast vaccine development

A review.