

# Frågor om coronavaccin får svar

Text: Anders Bergqvist, doktor i medicinsk virologi, mikrobiolog vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och forskare vid Uppsala universitet  
E-post: anders.bergqvist@medsci.uu.se



Foto: pixabay.com

Vacciner är ett av medicinens viktigaste verktyg. De har gjort det möjligt att förebygga ett antal svåra infektionssjukdomar som tidigare hemsökt mänskligheten. För drygt ett år sedan drabbades världen av en pandemi och sedan dess har flera vacciner tagits fram mot covid-19, andra är fortfarande under utveckling.

## Vilka typer av virusvaccin finns det?

### Traditionella vaccin

Traditionella vacciner framställs genom odling av bakterier och virus, som antingen avdödas/inaktiveras eller försvagas. En fördel med dessa jämfört med andra virusvaccin är att de ger ett brett immunsvaret mot flera delar av viruset och att deras effektivitet därför kan vara mindre känslig för virusmutationer. En nackdel är att det tar relativt lång tid att utveckla dem och att det finns en risk att de försvagade, levande virusen återgår till att bli sjukdomsframkallande. För covid-19 är flera vacciner av traditionell typ under utveckling men inget är ännu aktuellt för den europeiska marknaden.

En annan slags immunisering är så kallad passiv immunisering, där man tillför kroppen färdiga antikroppar, immunglobuliner, som framställs av blod från friska blodgivare (ibland även djur) med antikroppar mot det aktuella viruset. Fördelen med passiv immunisering är att effekten inträder omgående, nackdelen är att skyddet är kortvarigt och avtar efter ett par månader.

### Rekombinanta subenhetsvaccin

För vissa virus har specifika virusantigener\* framställts via jäst eller cellkultur (hepatit B-virus, humant papillomavirus). Metoden är beprövad och har använts i stor skala sedan 1980-talet. För att förbättra den immunogena effekten används ofta en förstärkande komponent, så kallat adjuvans, bestående av aluminiumhydroxid eller ett organiskt ämne. Metoden ger framför allt höga nivåer av skyddande antikroppar. Exempel på tillverkare av vacciner mot covid-19 baserade på subenheter är Sanofi/GSK och Novavax (se sidorna 20–21).

\* Antigen är den del av till exempel ett virus som kroppen kan producera antikroppar mot.

### mRNA-vaccin

I och med covid-19 har mRNA-vacciner nått marknaden för första gången. Dessa består av ett budbärar-RNA (mRNA) som kodar för ett mikrobiellt virusantigen, det så kallade S-proteinet (*Spike protein*) som sitter på coronavirusets yta (se bild på nästa sida). RNA:t förpackas i en nanopartikel, omsluten av ett hölje bestående av fettmolekyler. När man vaccineras med nanopartikeln kommer kroppens egna celler att tillverka S-proteinet, vilket sätter igång ett immunförsvar bestående av både antikroppar och T-celler. Produktionen är förhållandevis enkel och mRNA-vacciner kan även uppdateras på relativt kort tid, för att matcha nya virusvarianter. En nackdel är dock att dessa vacciner måste förvaras vid låg temperatur (-70 °C), vilket komplicerar distribution och hantering. Exempel på tillverkare av mRNA-vaccin mot covid-19 är Pfizer/Biontech, Moderna och CureVac.

### Virusvektorvaccin

Virusvektorvacciner mot covid-19 använder sig av ett vanligt förekommande förkylningsvirus, adenovirus, som bärare av DNA som kodar för coronavirusets S-protein. Virusvektorn är modifierad så att den varken kan föröka sig eller orsaka sjukdom. När man vaccineras med det modifierade viruset kommer S-proteinet att produceras av våra celler, varpå kroppen reagerar på det främmande proteinet genom att utveckla antikroppar och T-celler. Metoden är mer beprövad än mRNA-tekniken och har använts för ett vaccin mot ebolavirus. Exempel på tillverkare av covid-19-vaccin baserade på virusvektorer är AstraZeneca, Janssen, Sputnik V och CanSino Biologics.

## Översikt över olika virusvacciner

Typ av vaccin	Smittämne/sjukdom
Avdödat/inaktiverat smittämne	Influensa, hepatit A, fästingburen encefalit, inaktiverat poliovaccin
Levande försvagat smittämne	Mässling, påssjuka, röda hund, oralt poliovaccin, gula febern
Rekombinant subenhetsvaccin	Hepatit B, humant papillomavirus



Anders Bergqvist, doktor i medicinsk virologi

## Hur lång tid tar vaccinutveckling?

Traditionell vaccinflamställning har tidigare varit en lång process som ofta tagit 5–15 år. En bidragande orsak är att varje delsteg är tidsödande. För att snabba upp processen har man gått från stegvis till parallell processning av de olika momenten – dels sker tillverkning av vaccin samtidigt som de kliniska prövningarna genomförs, dels sker utvärdering av ansökningshandlingarna kontinuerligt efterhand som dokumentationen färdigställs. Tillsammans medför detta att både den logistiska och byråkratiska processen kan förkortas avsevärt.

## Hur säkra är vaccinerna?

Eftersom vacciner är avsedda att ges i stor skala till en frisk population är toleransen för allvarliga sideeffekter mycket låg. De coronavacciner som godkänts har bedömts utifrån samma kriterier som gäller vid framtagning av andra vacciner. Den sista fas 3-prövningen innan godkännande har omfattat 20000–40000 individer. Av dessa har den ena hälften erhållit placebo och den andra hälften det aktuella vaccinet. För många av de vacciner som godkänns idag och för vacciner som godkänts de senaste decennierna har myndigheterna också ställt krav på uppföljningsstudier av effekt och säkerhet efter godkännandet. I dessa kan man efter godkännandet bekräfta att de resultat man fått i kliniska studier också gäller i en verklig, klinisk situation. För vaccinerna mot covid-19 sker en uppföljningsprocess där i nuläget tiotals miljoner doser getts i USA, Storbritannien och Israel utan att någon förändrad bedömning ännu behövt göras.

## De vanligaste biverkningarna?

De vanligaste lokala biverkningarna (fler än 1 av 10) är ömhet, svullnad, klåda och värmekänsla vid injektionsstället. De vanligaste generella biverkningarna (fler än 1 av 10) är trötthet, huvudvärk, muskelvärk, ledvärk, frossa, feber och allmän sjukdomskänsla. Samtliga dessa utgör tecken på att immunförsvaret aktiverats och är övergående.

## Hur effektiva är vaccinerna?

I godkännandeprocessen bedöms vaccinets säkerhet och effektivitet. Minimikravet för godkännande angavs till 50 procent och samtliga vacciner som godkänts har med god marginal uppfyllt dessa krav (60–95 procent). Som jämförelse kan nämnas att effektiviteten på vaccin mot den vanliga influensan ligger på 40–60 procent. Eftersom förhållandena vid utvärderingarna skiljer sig något åt och det statistiska underlaget är begränsat är det sammantaget svårt att göra några direkta jämförelser mellan de olika coronavaccinerna. Det bör påpekas att även om skyddet inte alltid

är fullständigt medför ett partiellt skydd att risken för allvarlig sjukdom minskar.

## Vilket vaccin vill man ha?

Samtliga vacciner är godkända för den kategori de kommer att användas till och skillnaderna dem emellan är relativt små. Den stora skillnaden för individen är om man är vaccinerad eller inte. Samtliga invånare som är 18 år och äldre kommer att erbjudas vaccin kostnadsfritt. Gravida och ammande kvinnor samt barn och unga omfattas inte i nuläget men kan vaccineras om särskilda skäl på individnivå föreligger.

## När är man skyddad?

Maximalt skydd uppnås en vecka efter den andra dosen. Den andra dosen är viktig eftersom förnyad exponering för antigenet bidrar till ett kvalitativt bättre immunsvår. Janssens vaccin mot covid-19 (virusvektorvaccin) är utformat som ett endosvaccin och ger maximalt skydd efter fyra veckor. Studier över skyddets längd pågår och kan förväntas vara minst ett år.

## Skydd mot smittspridning?

Vaccinerna är utvecklade för att skydda mot sjukdom och utvärderade med avseende på detta. Förhoppningsvis kommer de även att begränsa smittspridningen i samhället men i vilken mån är ännu oklart och återstår att se. Baserat på teoretiska modeller och experimentella data varierar detta beroende på vilket vaccin som används. Ett vaccin kan antingen förhindra infektionen fullständigt, så kallad *steriliserande immunitet*, eller dämpa infektionens förlopp så att det endast sker en asymptomatisk infektion. I det senare fallet kan viss spridning av smittämnet ske, även om nivån är kraftigt reducerad. Tills mer fakta i ämnet föreligger kommer därför rekommendationer och restriktioner att kvarstå.

## Risk för nya virusvarianter?

Eftersom detta är ett nytt virus med hög potential till förändring föreligger viss risk för att vaccinet kommer att behöva kompletteras med en uppdaterad variant. Befintliga data tyder på att de nuvarande vaccinerna ger ett fullgott skydd mot den brittiska virusvarianten men att skyddet kan vara något sämre mot andra virusvarianter. Liksom vid vaccination mot influensa är det därför troligt att frekventa uppdateringar kommer att ske.

## Mer information

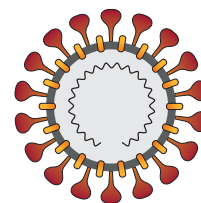
[www.lakemedelsverket.se/sv/coronavirus](http://www.lakemedelsverket.se/sv/coronavirus)

[www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap](http://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap)

[ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response\\_sv](http://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response_sv)

## Läs mer

Immunförsvaret och SARS-CoV-2 och dess S-protein beskrivs närmare i Bi-lagan nr 3 2020.



Ett coronavirus med dess S-protein (*Spike protein*) på ytan, här i rött.

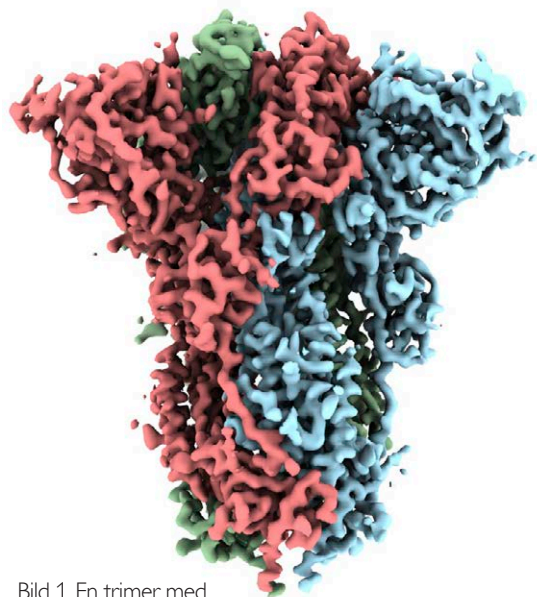


Bild 1. En trimer med tre S-proteiner  
Foto: Novavax

# Vägen mot ett vaccin

Så snart kinesiska forskare publicerat genomet för det nya viruset SARS-CoV-2 i januari 2020 påbörjade Novavax, som ett av många bolag, ett intensivt arbete med att ta fram en vaccinkandidat mot covid-19. Ett snabbt agerande var möjligt eftersom teknologin för att tillverka rekombinanta subenhetsvaccin och en speciell typ av adjuvans redan fanns inom företaget.

Text: Jenny Reimer, *Director alliance and project management*, och Sofia Magnusson, *Senior project manager*, båda vid Novavax  
E-post: jreimer@novavax.com, smagnusson@novavax.com

## Läs mer

Immunförsvaret och SARS-CoV-2 och dess S-protein beskrivs närmare i Bi-lagan nr 3 2020.

Novavax vaccinkandidat NVX-CoV2373 består av flera kopior av S-proteinet (*Spike protein*) från SARS-CoV-2, som kombinerats med vaccinadjuvanset Matrix-M™. Tillverkningen av vaccinet sker genom att en typ av insektsceller från en fjärilsart (*Spodoptera frugiperda* 9, *Sf9*), infekteras med baculovirus, en virusvektor som endast kan infektera insektsceller (Hahn m.fl. 2015). I virusvektorn sätts genen för S-proteinet från SARS-CoV-2 in och när insektscellerna infekterats av baculoviruset uttrycks S-proteinet på insektscellernas yta. S-proteinerna knoppar därefter av från cellytan och går ihop tre och tre och formar trimerer (se bild 1). Med hjälp av ett slags emulgeringsmedel (*polysorbat 80*, *PS80*) formas proteintrimererna till nanopartiklar, med upp till 14 trimerer i samma partikel (se bild 2). Eftersom nanopartikeln innehåller många kopior av S-proteinet blir partikeln mycket immunogen, vilket betyder att den får immunsystemet att reagera mot S-proteinet. Samma vaccinteknologi har Novavax tidigare använt för att tillverka vaccin mot influensa, ebola och även mot sjukdomar orsakade av andra coronavirus, såsom MERS-CoV (sjukdomen MERS) och SARS-CoV (sjukdomen SARS). Dessa vaccin, liksom NVX-CoV2373, är så kallade subenhetsvaccin som består av ett, eller några få proteiner, från respektive virus. På detta sätt kan man fokusera immunsvaret mot de delar av viruset som behöver neutraliseras för att skydda mot infektion.

## Adjuvanset – ett hjälpämne

Subenhetsvaccin kräver oftast tillsatts av ett adjuvans, ett immunstimulerande ämne som bidrar till att ge det immunsvaret och skydd som eftersträvas. Ordet adjuvans (latin) betyder just "att hjälpa" och det finns många olika typer av adjuvans. Novavax adjuvans, Matrix-M™, tillverkas

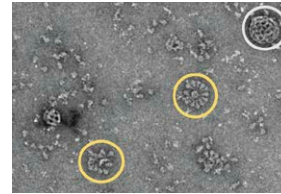
av så kallade saponiner samt fetter och när dessa substanser blandas bildas genom en spontan process stabila nanopartiklar (se bild 2). Saponiner är immunstimulerande ämnen som utvinns ur bark från det chilenska såpträdet, *Quillaja saponaria*. Dessa har i århundraden använts inom traditionell medicin men används också inom modern livsmedelsindustri, som skumbildare, och inom läkemedelsindustrin. Föregångare till adjuvanset Matrix-M™ uppfanns vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) i Uppsala och beskrevs för första gången i tidskriften *Nature* 1984 (Morein m.fl. 1984). Matrix-M™ har testats i flera djurarter och i människa och har visats stimulera immunsystemet att utveckla funktionella antikroppar och T-celler mot olika vaccinantigen. Adjuvanset aktiverar viktiga immunceller såsom monocytter, makrofager, dendritiska celler, NK-celler, T-celler och B-celler så att de snabbare och bättre kan reagera mot vaccinantigen och därmed effektivt bygga upp ett immunsvaret mot diverse virus (Magnusson m.fl. 2018).

## Preklinisk vaccinutveckling

Som första steg för att testa ett vaccins effektivitet och säkerhet görs prekliniska studier i djur, främst i mus. NVX-CoV2373 har testats i mus och apa (främst i krabmakaker och babianer). Data från dessa studier visar att vaccinet leder till aktivering av SARS-CoV-2-specifika B-celler som producerar högkvalitativa antikroppar som har förmågan att binda till, och därmed neutralisera, S-proteinet på SARS-CoV-2. Detta gör att viruset inte kan binda till ACE2-receptorn, vilket i sin tur förhindrar infektion (Tian m.fl. 2021, Guebre-Xabier m.fl. 2020). ACE2-receptorn uttrycks bland annat på epitelceller i lungan och det är via denna receptor som SARS-CoV-2, via sitt S-protein, tar sig in i kroppen, sprider sig och orsakar covid-19.

Bild 2: Novavax vaccinkandidat NVX-CoV2373 innehåller två typer av nanopartiklar, dels de som består av upp till 14 trimerer med S-proteiner, samlade kring en kärna av polysorbat 80 (PS80), dels adjuvanset Matrix-M™ i form av sfäriska nanopartiklar som uppstått när saponiner och fetter blandats. På elektronmikroskopibilden syns nanopartiklarna med trimerer med S-proteiner i gula cirklar och adjuvanset Matrix-M™ i en vit cirkel.

Foto: Novavax



Genom att vaccinet ger upphov till höga nivåer av funktionella antikroppar mot S-proteinet förhindrar vaccinet infektion av SARS-CoV-2. Vaccinet inducerar även S-protein-specifika T-celler som också spelar en viktig roll vid vaccination och infektion, eftersom de har förmågan att döda virusinfekterade celler. Det finns flera typer av T-celler som har skilda uppgifter vid olika sorters infektion, bland annat två typer av T-hjälparceller: Th1- och Th2-celler. Vid virusinfektioner hjälper Th1-celler B-cellerna att aktiveras och utsöndra virusneutraliserande antikroppar. För NVX-CoV2373 har man visat att just dessa Th1-celler bildas med hjälp av vaccinadjuvanset Matrix-M™.

## Kliniska studier i fas 1, 2 och 3

För att läkemedel och vaccin ska få godkännande från Läkemedelsverket och regulatoriska myndigheter i andra länder för användning i människor, krävs det att de testas i kliniska studier, från fas 1 till fas 3. NVX-CoV2373 testades första gången i 131 frivilliga i en kombinerad fas 1/2-studie i Australien och USA (Keech m.fl. 2020). När ett vaccin visat sig vara säkert i studier i fas 1 och 2 kan man få tillstånd att starta fas 3-studier. Det är först då effektiviteten hos ett vaccin kan testas genom att hälften av studiedeltagarna får vaccinet och den andra hälften placebo. Dessa studier är dubbelblindade, vilket innebär att varken studiedeltagaren eller den som vaccinerar vet om delttagaren får vaccin eller placebo. I Novavax fas 3-studie, utförd i Storbritannien, ingick över 15 000 frivilliga i åldern 18–84 år (pressmeddelande 2021). För att mäta vaccinets effektivitet undersöktes hur många av dem som fått vaccin respektive placebo som utvecklade covid-19 minst sju dagar efter den andra dosen (efter att ha blivit smittade i sitt dagliga liv). Preliminära resultat visar att NVX-CoV2373 skyddade 89,3 procent av dem som fått vaccinet. Tack vare sekvensering av viruset från infekterade personer i studien kunde man visa att NVX-CoV2373 var 95,6 procent effektivt mot den ursprungliga SARS-CoV-2-varianten från Wuhan medan det var 85,6 procent effektivt mot den nya brittiska varianten, som har en mutation i genen för S-proteinet.

## Utmaningar vid vaccinutveckling

Under normala omständigheter kan det ta tio år att utveckla, testa och godkänna ett nytt vaccin.

Vanliga utmaningar som vaccinutvecklare möter är att hitta och selektera rätt del av till exempel ett virus att inkludera i sitt vaccin, för att i slutändan ge skydd mot infektion. Ofta måste man testa olika vaccinkandidater för att hitta rätt. Ytterligare utmaningar kan vara att skala upp tillverkningsprocesserna för vaccinet från mindre till större skala. För utvecklingen av Novavax vaccinkandidat NVX-CoV2373 och andra vaccin mot covid-19 är utmaningen dessutom att allt som normalt tar flera år ska göras på mycket kortare tid.

En faktor som delvis möjliggjort den snabba utvecklingen av de olika vaccinkandidaterna är att man genom utveckling av vaccin mot andra coronavirus vet att det är S-proteinet vaccinerna ska rikta sig mot för att förhindra infektion. Viruset är även okänt för människans immunsystem och därmed lättare att inducera ett immunsvaret mot eftersom det inte finns något immunologiskt minne mot tidigare varianter att konkurrera med, som för till exempel influensa. Det som också underlättat vaccinutvecklingen är att många länder och givarorganisationer satsat mycket pengar i privata bolag för att möjliggöra en snabbare vaccinutveckling.

Utmaningar för vaccinen mot covid-19 är bland annat att tillgången på produktionskomponenter och produktionslokaler är begränsad då flera vaccinbolag gör allt för att kunna producera så mycket vaccin som möjligt samtidigt. Men det är viktigt att påpeka att utvärderingen av säkerheten av dessa vaccin är densamma som för alla vaccin. Anledningar till att vaccinutveckling går fortare än vanligt är bland annat att företag och läkemedelsmyndigheter arbetar parallellt med alla steg inom vaccinutvecklingen samt att många jobbar mer intensivt på grund av det stora behovet av vaccin för att stoppa den pågående pandemin.

## Referenser

- GenBank, [www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947)
- Hahn TJ m.fl. (2015) *BioProcess J*, 14(1), s. 6–14.
- Morein B m.fl. (1984) *Nature*, 308(5958), s. 457–460.
- Magnusson SE m.fl. (2018) *Immunol Res*, 66(2), s. 224–233.
- Tian JH m.fl. (2021) *Nat Commun*, 12(1), s. 372.
- Guebre-Xabier M m.fl. (2020) *Vaccine*, 38(50), s. 7892–7896.
- Keech C m.fl. (2020) *N Engl J Med*, 383(24), s. 2320–2332.
- Pressmeddelande på [www.novavax.com](http://www.novavax.com) från 2021-01-28
- För fullständiga referenser, se Bioresurs webbplats.

## Tips!

Se Novavax film om antigen-tillverkning: [www.novavax.com/our-unique-technology](http://www.novavax.com/our-unique-technology)

# Diskussionsfrågor om vaccin

Text: Ammie Berglund



*Här delar två gymnasielärare med sig av erfarenheter gällande två diskussionsfrågor på temat vaccinationer.*

Det var tidningsrubriker som gav inspiration till de två diskussionsteman om vaccinationer som beskrivs här. Lärarna Anna Lindkvist och Åslög Westerling har prövat dem på distans och i klassrum med elever i kurserna Nk1b, Nk2 och Bi2.

"Inför ett intyg för alla som vaccinerar sig"

**Anna:** Innan eleverna fick frågan poängterade jag att vaccinationen är frivillig och gäller alla från 18 år, vilket innebär att flera av dem själva och deras kompisar inte kommer erbjudas vaccin, med en konsekvens att de heller inte har möjlighet att få ett vaccinationsintyg för covid-19 i nuläget.

**Åslög:** Inför lektionen hade jag förberett mig för att kunna komplettera med argument, men eleverna prickade in i stort sett allt på min lista. De tog till exempel upp att det blir odemokratiskt att kräva intyg om inte alla har samma möjligheter till vaccination.

**Anna:** Mina elever tyckte att det var svårt att ha en tydlig åsikt i frågan – de menade att det här måste de som kan mer än oss besluta om. En intressant sak de tog upp var hur krav på intyg kan påverka vaccinationsmotståndet – kanske kommer vissa känna sig mer exkluderade i samhället och bli ännu mer emot vacciner?



Anna Lindkvist och Åslög Westerling på Katedralskolan i Uppsala intervjuades via Teams av Ammie Berglund.

"Chefen kan inte tvinga dig till vaccination"

**Anna:** Jag valde att ta upp hur reglerna ser ut för mässlingvaccin i olika länder innan eleverna fick diskutera – vissa länder har lagkrav.

**Åslög:** Jag började med bakgrunden till vaccinationsmotstånd. Rädsla är en viktig komponent, ofta starkt kopplat till biverkningar som antingen saknar belägg (mässlingvaccin/autism) eller som går att koppla till ett vaccin (svininfluensavaccin/narkolepsi).

**Anna:** Frågan fick igång eleverna mycket mer än den förra, kan bero på att vi var i klassrummet.

**Åslög:** Eleverna var ganska eniga om att man inte kan tvinga någon till vaccination men att det kan vara bra att omplacera de som inte vill vaccinera sig om de utgör en risk för till exempel äldre.

**Anna:** Några elever tog upp att deras egen inställning påverkas extra mycket om sjukvårdspersonal säger att de ska eller inte ska vaccinera sig.

## Lästips på temat vaccin

### Ny bok om immunförsvaret och virus av Henrik Brändén

Boken *Immunförsvaret och viruset* skrevs av Henrik Brändén på uppmaning av vänner som följt hans Facebooksida och hans inlägg om pandemin och coronaviruset under 2020. Boken ger både en grundkurs i hur virus och vårt immunförsvar fungerar och högst aktuella fördjupningar i forskningens utmaningar. Den kan med fördel användas i undervisningen. Celanders förlag erbjuder klassuppsättningar (40 böcker) för 3 200 kr inklusive moms och frakt (se [celanders.se](http://celanders.se)).

### Artikel om vaccinetstånd i *Bioscience Explained*

*Bioscience Explained* är en webbtidskrift med artiklar om biovetenskap, laborationer och övningar. Artikeln *Vaccination – varför en tvistefråga* (2018) av Margareta Hallberg ger en bra bakgrund till vaccinationsmotstånd.

### Vaccininformation från Kungl. Vetenskapsakademien

Först ut i en ny serie av informationsbroschyrer om kunskapsläget i aktuella frågor från Kungl. Vetenskapsakademien är *Vetenskapen säger om vacciner*. Den blir klar i vår och beskriver olika typer av vacciner samt hur de tillverkas och utvärderas. Serien, som går under namnet *Vetenskapen säger*, kommer att finnas för nedladdning via [www.kva.se](http://www.kva.se). Mer information om serien finns på baksidan av Bi-lagan.

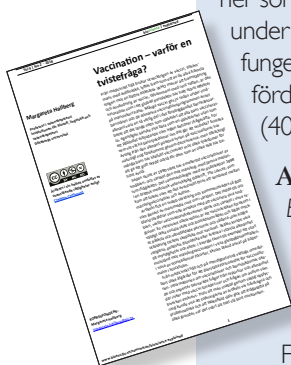


Foto: Palle Kristmundsson