

Guillain–Barrés syndrom och massvaccinationen mot A/H1N1

Ingen riskökning har rapporterats hittills



RAYOMAND PRESS, med dr, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge rayomand.press@karolinska.se



OLUF ANDERSEN, professor, överläkare, neurologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

Guillain–Barrés syndrom är en akut inflammatorisk polyradikuloneuropati, som i sin tur delas upp i subtyperna akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP), akut motorisk axonal neuropati (AMAN), akut motorisk och sensorisk neuropati (AMSAN), Miller Fishers syndrom (MFS) och akut pandysautonomi.

Miller Fishers syndrom kännetecknas av triaden oftalmoplegi, areflexi och ataxi. Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati utgör ca 95 procent av alla fall av Guillain–Barrés syndrom som påträffas i västvärlden, medan de andra subtyperna står för de resterande.

Diagnoskriterier för akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, som lades fram av Asbury 1978 och senast reviderades 1990, kräver progressiva perifera pareser i fler än en extremitet och hypo- eller areflexi [1]. Stödjande kriterier utgörs av ökad proteinnivå i likvor samt neurofysiologiska tecken till demyeliniserande neuropati [1–3]. Infektioner inom 6 veckor före debut av Guillain–Barrés syndrom kan identifieras som en triggande faktor hos ca två tredjedelar av patienterna.

Frågan om huruvida vaccinationer utgör en sådan triggerfaktor har varit kontroversiell och föremål för många studier. Dessa farhågor har nu aktualiserats i och med det nyss avslutade massvaccinationsprogrammet mot den nya influensan (A/H1N1v). För att få en klarare bild av ett eventuellt samband mellan vaccination mot A/H1N1v och insjuknande i Guillain–Barrés

syndrom är det viktigt att blicka bakåt i tiden.

Massvaccination i USA 1976

I februari 1976 inträffade 13 fall av A/H1N1/New Jersey/1976-influensa på militäranläggningen Fort Dix i New Jersey, USA. Under en marschövning avled en rekryt i pneumoni på grund av denna influensainfektion. Några hundra rekryter i Fort Dix befanns ha antikroppar mot detta influensavirus, som hade karaktär av ett svininfluensavirus.

Oron var stor, eftersom detta nya influensavirus hade likheter med det virus som utlöste den spanska sjukan 1918, med hög dödlighet i pneumoni. Personer som överlevt epidemin 1918 hade antikroppar mot svininfluensa.

I mars 1976 beslöt USA att genomföra allmän vaccination mot svininfluensan, och

i oktober 1976 sjosattes den hittills största vaccinationskampanjen i USA, trots att det aldrig kom några nya fall av svininfluensan efter februari 1976.

I Centers for Disease Control's (CDC) övervakningssystem för biverkningar av vaccinationen rapporterades i november 1976 några fall av Guillain–Barrés syndrom [4, 5]. Data om bakgrundsincidensen av syndromet var osäkra [6]. Mayoklinikens epidemiologiska studie i Olmsted County 1935–1968 visade att incidensen ökat från 1,2/100 000 under de första decennierna till 2,4/100 000 på 1960-talet, dock med stora årliga växlingar [7].

Vaccinationskampanjen stoppades

CDC fick i december 1976 rapporter om att 51 personer av uppskattningsvis 50 miljoner vaccinerade insjuknat i Guillain–Barrés syndrom. Efter skattningar av överrisken stoppade CDC vaccinationskampanjen den 16 december. Fram till 31 januari 1977 kom ungefär 1100 rapporter om Guillain–Barrés syndrom, 532 vaccinerade och 543 ovaccinerade, till CDC [8].

En första studie utförd av epidemiologen Leonard Kurland och medarbetare visade inget samband med vaccinationen, och när CDC senare släppte sina registreringar fann Kurland att diagnostiska kriterier och standardiserad neurologisk utvärdering och uppföljning saknades. Kurlands et als kritik siktade in sig på felkällan att diverse förlamningstillstånd som föregåtts av vaccinationer sannolikt överrapporterades som Guillain–Barrés syndrom [9].

Striktare studie visade ökad risk

Till slut utfördes en studie med strängare kriterier på 98 tidigare inrapporterade fall i Michigan och Minnesota. Materialet kompletterades med journaler med relevanta ICD-koder från den aktuella perioden på 396 kliniker i dessa två delstater. Tydliga kriterier sattes för Guillain–Barrés syndrom, och journalerna bedömdes av sex universitetsneurologer. Neurologerna var blindade mot uppgifter om fallens vaccinationsdata, och deras diagnossättning av Guillain–Barrés syndrom hade validerats.

Denna studie bekräftade diagnosen hos 73 av patienterna. Incidensen var

■ sammanfattat

Vaccination mot den tidigare svininfluensan (A/H1N1/New Jersey/1976) 1976 gav ca 7 gånger överskott för Guillain–Barrés syndrom under 6-veckorsperioden efter vaccinationen, med maximal incidens under 2–3:e veckan.

Strikt neurologisk diagnostik är nödvändig för att motverka överdiagnostik av Guillain–Barrés syndrom som uppkommer i anslutning till influensavaccination.

De återkommande vaccinationerna mot säsongsinfluensan har inte medfört någon säker ökning av risken för Guillain–Barrés syndrom.

Antal rapporterade fall av Guillain–Barrés syndrom i världen efter massvaccination mot A/H1N1v under 2009 har hittills inte överskridit antalet förväntade fall enligt nationella årliga incidensdata i respektive länder.

0,25/miljon/vecka i den ovaccinerade befolkningen och 0,91–1,10/miljon/vecka i den vaccinerade befolkningen. Den relativa risken under 6 veckor efter vaccinationen var 7,1 gånger den ovaccinerade, med en incidensstopp under 3:e veckan. Från vecka 7 efter vaccinationen återgick frekvensen av Guillain-Barrés syndrom till basnivån i den ovaccinerade populationen [10].

Databasen på Mayokliniken var då uppdaterad fram till 1976 och visade en mer stabil årlig incidens på 1,7/100 000 (inklusive barn) [11], vilket överensstämde med de incidenser som rapporterats de senaste åren.

Med denna strikta metodik blev detta en mer definitiv studie, som visade att vaccination mot den tidigare svininfluensan i USA hade gett upphov till ca 9 extra fall av Guillain-Barrés syndrom per miljon vaccinerade jämfört med det förväntade antalet [10].

»Vanligt« influensavaccin – liten risk

Studier utförda 1978–1988 påvisade ingen ökad risk för Guillain-Barrés syndrom under de följande årliga vaccinationskampanjerna mot säsongsinfluensa. När frivilliga rapporter till ovan nämnda övervakningssystem kompletterades med utskrivningsdata och vaccinationsinformationen uppdaterades fanns endast en obetydligt ökad risk på 1 fall av Guillain-Barrés syndrom per miljon doser av influensavacciner under 1993–1994 [12, 13].

Två senare fall-kontrollstudier visade ingen skillnad i influensavaccinationsfrekvenser mellan fall av Guillain-Barrés syndrom och kontrollpersoner [14, 15].

En rapport baserad på en databas från engelska primärvården med »self-controlled case analysis« (analys av tids sambanden utan ovaccinerade kontroller) analyserade om Guillain-Barrés syndrom inträffade inom ett relevant antal veckor efter vaccinationen. Den relativa incidensen inom 90 dagar var 0,76 efter vaccinationen, men 7,35 efter en »influenzaliknande« sjukdom [16].

En ytterligare studie med samma metodik fann en överrisk på 1,45 under perioden efter influensavaccination [17].

Adjuvansen okänd i 1976 års vaccin

Den högre frekvensen av Guillain-Barrés syndrom efter vaccination mot den tidigare svininfluensan 1976 kan knappast förklaras av att några vacciner 1976 preparerades av hela virionet (och senare vacciner var partiella viruspreparat), eftersom de partiella och de hela viruspreparat som användes 1976 inte gav

någon skillnad i frekvens av syndromet [10].

Influensainfektion som triggerfaktor

Ytterligare en fall-kontrollstudie baserad på 550 patienter med Guillain-Barrés syndrom och 5 500 kontroller i ovan nämnda primärvårdsdatabas visade överrisk för Guillain-Barrés syndrom efter »influenzaliknande sjukdom«, vilket dock inte kan jämföras med serologiskt verifierad influensa [18].

En studie med ett omfattande serologiskt batteri från 22 fall av Guillain-Barrés syndrom på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg gav negativa fynd vad gäller influensa [19]. En av 11 patienter med recidiverande sjukdom hade serologiskt säkerställd influensa före första attacken, men kontrollpersoner utan sjukdomen saknades.

Även om influensa är endast en av flera marginella utlösande orsaker till Guillain-Barrés syndrom kan den bli märkbar vid omfattande epidemier. En studie identifierade 73 patienter med sjukdomen under en årstid med många influensafall, och av dessa hade 10 (14 procent) serologiska hållpunkter för nyligen genomgången influensa A och 4 (6 procent) för influensa B [20].

Recidiv efter influensavaccination

Det är osäkert om det finns risk för återfall i samband med vaccination hos patienter som tidigare haft Guillain-Barrés syndrom. Sjukdomen är recidiverande i 3–5 procent av fallen, och man har diskuterat om recidiven utlöses enbart av samma infektionsagens som var ansvarigt för det primära insjuknandet eller även av andra typer av infektioner.

En intervjustudie visade att recidiv uppträdde hos 8 av 211 (3,8 procent) patienter med tidigare sjukdom efter influensavaccination. Många av recidiven var dock lindriga, och överrapportering är tänkbar [21].

En aktuell kongressrapport meddelar att ingen av 106 patienter med tidigare sjukdom som vaccinerades mot influensa fick återfall [22]. Det finns även en rapport om två patienter som tidigare haft Guillain-Barrés syndrom, som fick ett återfall av sjukdomen med en kort latensperiod efter influensavaccination flera år efter initialinsjuknandet [23].

Pålitlig diagnostik krävs

Sammanfattningsvis fanns en liten, men tydlig, överrisk för Guillain-Barrés syndrom efter vaccinationen mot den tidigare svininfluensan 1976 (A/H1N1/New Jersey/1976). En viktig erfarenhet var att enbart rapportering utan

pålitlig diagnostik inte är tillfyllest. Det är oklart vilka vaccinationsrelaterade faktorer som utlöste dessa fall.

Senare vaccinationer mot säsongsinfluensan har inte medfört någon säkerställd ökad risk för Guillain-Barrés syndrom. Risk för insjuknade i syndromet efter influensainfektion är okänd, eftersom det endast publicerats ett par serologiska studier och ingen PCR-baserad studie om detta.

Flera studier med svag metodik talar dock för att risken är större efter influensainfektion än efter influensavaccination. Denna slutsats stöds av iakttagelsen av enbart ett obetydligt antal rapporterade fall av Guillain-Barrés syndrom i samband med den nyss avslutade massvaccinationen mot A/H1N1v i världen.

Vaccin ger större vinst än risk

Vinsten med influensavaccination i samband med epidemier – framför allt kraftigt minskad influensamortalitet och teoretiskt minskad frekvens av Guillain-Barrés syndrom – uppskattas vara betydligt större än de marginella riskerna för vaccinationsrelaterad induktion av Guillain-Barrés syndrom.

För patienter som tidigare haft Guillain-Barrés syndrom har man rekommenderat återhållsamhet med vaccination mot säsongsinfluensa 1 år efter insjuknandet. Vad gäller vaccination mot den nya influensan (A/H1N1v) är data dock ännu otillräckliga för att avgöra risk för recidiv efter vaccination.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Kolata G. Flu. The story of the great influenza pandemic of 1918 and the search for the virus that caused it. London: MacMillan; 2000.
- Safraneck T, Lawrence D, Kurland L, Culver D, Wiederholt W, Hayner N, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. Expert Neurology Group. Am J Epidemiol. 1991;133: 940-51.
- Hughes R, Rees J, Smeeton N, Winer J. Vaccines and the Guillain-Barré syndrome. BMJ. 1996;312:1475-6.
- Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome and influenza vaccine and influenza-like illness. Am J Epidemiol. 2008;169: 382-388.
- Sivador Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, et al. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. Clin Inf Dis. 2009;48:48-56.