

Generell erklæring om koronavaksiner

Oslo 13. august 2024

Mandat

Norsk Pasientskadeerstatning (NPE) har bedt Gunnveig Grødeland om å besvare et mandat. Spørsmålene og svarene fremgår nedenfor. NPE har bedt om at svarene begrunnes og at de er så konklusive som mulig.

Bakgrunnen til Gunnveig Grødeland

Gunnveig Grødeland er professor i immunologi, avd. for immunologi og transfusjonsmedisin, og leder Senter for forskning på pandemi og en-helse, Universitetet i Oslo. Forskningsfokuset for Grødeland har de siste 15 årene vært utvikling av nye vaksiner, samt det å forsøke å bedre forstå immunresponsene som dannes ved vaksiner i ulike individer.

Spørsmål fra NPE og Gunnveig Grødelands svar

Litt om vaksiner og hvordan de virker.

Hvordan virker virusvaksiner og hva er spesielt med koronavaksinene?

Vaksiner lages for å danne beskyttende immunresponser mot et bestemt virus. Det gjør vaksinen på prinsipielt samme måte som viruset ville ha gjort.

Det første trinnet er at immunsystemet vårt må oppfatte viruset eller vaksinen som noe fremmed, altså noe som er potensielt skadelig for kroppen vår. Da vil først det medfødte immunsystemet sette i gang med responser som kan beskytte oss mot inntrengeren. I første omgang vil det dannes betennelsesreaksjoner i det området der vaksinen eller viruset befinner seg. Disse reaksjonene kan så tiltrekke fagocytter som kan «spise» viruset, eller andre immunceller som kan gjenkjenne celler som er infiserte eller uttrykker virusproteiner slik at disse kan fjernes.

Der det medfødte immunsystemet gjenkjenner mønstre som er typiske for mange virus eller bakterier, vil det tillærte immunsystemet trenes opp til å gjenkjenne et bestemt virus. Vi har som utgangspunkt et enormt utvalg av reseptorer på B- og T-celler som kan gjenkjenne ulike virus. Den første bindingen vil imidlertid typisk ikke være veldig sterk, så en effektiv tillært immunrespons er også avhengig av at T-celler bidrar til å øke bindingsevnen for B-cellereseptoren til et bestemt virus. Dette skjer i kimsenter, og her vil B-cellereseptoren trenes opp til å binde viruset med høy affinitet. Fra kimsenteret vil det så dannes både plasmaceller som kan skille ut antistoffer med den samme høye og gode affiniteten, samt hukommelsesceller.

Hukommelsesceller er basisen for funksjonen til en vaksine. Etter vaksiner (eller smitte med virus) vil den antistoffresponser som dannes komme og gå, men hukommelsescellene vil ligge klar til neste gang du møter det samme eller et lignende virus. Når det skjer, vil hukommelsescellene raskt sette i gang med produksjon av antistoffer, og du er beskyttet.

Vaksiner kan bestå av hele viruset, og i disse tilfellene har viruset enten blitt drept eller svekket slik at det ikke skal forårsake sykdom. Vaksiner mot virus kan også bestå av en utvalgt del av viruset. For virusvaksiner er dette typisk overflateproteinet, og altså det proteinet som viruset bruker for å binde seg til cellene våre. Etter at viruset har bundet seg til cellene våre vil det kunne trenge inn i dem, og

så bruke cellens maskineri til å kopiere opp arvematerialet sitt og formere seg. Antistoffer mot overflateproteinet (Spike på SARS-CoV-2) vil altså kunne hindre viruset fra å trenge inn i cellene våre (nøytraliserende antistoffer).

Vaksiner som består av en utvalgt del av viruset (subenhetsvaksiner) kan leveres enten som DNA, mRNA eller det ferdig produserte proteinet. I de to første tilfellene vil prosessen begynne med produksjon av protein, men ellers vil immunresponser dannes på prinsipielt samme måte. For DNA-vaksiner vil et utvalgt gen leveres til cellekjernen der det først må omformes til mRNA, som så vil gå ut til cytoplasma. I cytoplasma vil mRNA møte endoplasmisk retikulum, der blant annet proteinproduksjon skjer. Tilsvarende vil en mRNA-vaksine leveres til cellens cytoplasma, og deretter vil proteinproduksjon settes i gang på endoplasmisk retikulum.

Den store forskjellen på DNA, mRNA og proteinvaksiner er altså hovedsakelig hvor proteinproduksjonen skjer. For proteinvaksiner gjennomføres produksjonen på et laboratorium, mens den for DNA- og mRNA-vaksiner gjennomføres mer naturlig i cellene våre. Immunsystemet vil i alle tilfellene trenes opp til å spesifikt gjenkjenne det produserte proteinet.

Det er altså ingenting spesielt med koronavaksinene. Både protein, DNA og mRNA-vaksiner har i årevis blitt undersøkt i kliniske studier mot ulike virus, også mot koronavirus[1-3]. Det som var nytt under koronapandemien var at det for første gang ble tatt i bruk mRNA- og DNA-vaksiner i stor skala. Det var i hovedsak koronavaksiner basert på enten mRNA (Pfizer og Moderna) eller DNA (AstraZeneca og Janssen) som ble benyttet i Norge. I tillegg til selve oppskriften på det proteinet som skulle produseres (Spike) inneholder disse vaksinene også en kappe som skulle sørge for at oppskriften ble levert intakt til cellene for produksjon.

For DNA-vaksinene fra AstraZeneca og Janssen leveres DNA ved hjelp av en adenoviral vektor til cellene våre. Denne virale vektoren bærer kjennetegn som er typiske for virus, så den vil dermed gjenkjennes av det medfødte immunsystemet som så vil sette i gang beskyttelsesresponser.

For mRNA-vaksinene fra Pfizer og Moderna leveres mRNA ved hjelp av en fettkule (lipid nanoparticle). mRNA vil degraderes lett, så denne fettkulen er viktig for å holde mRNA molekylene stabile slik at proteinproduksjon er mulig etter levering til cytoplasma i cellene våre. Fettkulen vil nok også gjenkjennes som noe fremmed av det medfødte immunsystemet, dog ikke i like stor grad som de adenovirale vektorene i DNA-vaksinene fra AstraZeneca og Janssen. Det er denne ulikheten i hvordan immunsystemet gjenkjenner de ulike vaksinene, og hvor sterke responser som da blir dannet, som danner grunnlaget for variasjonen i observerte responser etter vaksinerings med de forskjellige vaksinene.

Hvorfor lages vaksiner på ulike måter og hvilken betydning har det med tanke på risikoen for å få bivirkninger/følgetilstander? Innebærer ulikhetene at noen vaksiner gir færre bivirkninger enn andre? I så fall hvorfor?

Tradisjonelt sett har virusvaksiner blitt laget av drept virus, eller virus som er svekket slik at det har en redusert evne til å formere seg og forårsake sykdom. Produksjon av slike vaksiner krever at viruset til vaksinen dyrkes levende i et egnet medium (f.eks. egg for influensavirus eller cellekultur for poliovirus), noe som medfører en risiko for smitte under produksjonen. Spesielt for potensielt farlige virus, som for eksempel Ebolaviruset, vil ikke denne produksjonsmåten ha en akseptabel sikkerhet. I tillegg er produksjon i egg eller cellekultur tidkrevende, og virusene må etter produksjon både renses

og eventuelt inaktiveres. Dermed ligger det implisitt for denne produksjonsformen at den ikke er egnet til å raskt fremskaffe vaksiner i tilfelle et nytt potensielt epidemisk eller pandemisk utbrudd.

Vaksiner basert på levende og svekket virus er vanskelig å benytte på personer med svekket immunforsvar, ettersom selv den svekkede varianten av et virus vil kunne gi alvorlig sykdom i de mest utsatte personene. Av den grunn skal man, for eksempel, vurdere behovet grundig før vaksine mot gulfeber gis til gravide og personer over 60 år, og vaksinen skal ikke gis til personer med immunsvikt[4].

Subenhetsvaksiner (protein-, mRNA- og DNA-vaksiner) kan gis til alle personer, også de mest utsatte risikogrupperne. Dette er fordi det ikke foreligger noen mulighet for at disse vaksinerne kan forårsake virusinfeksjon, og følgelig heller ikke den sykdommen som viruset ville gitt. Det samme kan i utgangspunktet sies om vaksiner basert på inaktivert/drept virus, men det har gjennom historien vært eksempler på at virusene under produksjon ikke har blitt fullstendig drept. I 1955 fikk over 200 000 barn i USA en poliovaksine som viste seg å inneholde levende virus. Denne vaksinen medførte over 40 000 tilfeller av polio, hvorav rundt 200 fikk ulike grader av lammelser og 10 døde[5]. Heldigvis medførte denne hendelsen økt sikkerhetskontroll av produksjonslinjen og vaksiner, så det samme har svært lav sannsynlighet for å skje igjen.

Når de tradisjonelle virusvaksinene er basert på enten inaktivert/drept eller svekket virus, så er dette fordi dette var den teknologien som ble utviklet først. Den første vaksinen som besto av svekket virus ble laget av Luis Pasteur i 1890 (mot hønsekolera). Omtrent på samme tid klassifiserte man også det første viruset som noe som var forskjellig fra bakterier[6], og man lærte hvordan man kunne drepe/inaktivere virus for å bruke disse i vaksiner. Frem mot midten av 1900-tallet ble så en rekke av de vaksinene som vi kjenner i dag utviklet, for eksempel vaksinene mot kopper (1796, levende svekket vaksine), rabies (1885, levende svekket vaksine), tyfoidfeber (1896), kolera (1896), tuberkulose (1921), difteri (1923), tetanus (1925), kikhoste (1930-tallet), gulfeber (1937), influensa (1945), polio (1955), meslinger (1954) og kuma (1967)[7].

I dag er typisk nyere vaksiner subenhetsvaksiner, noe som tillater en betydelig raskere og enklere produksjon og distribusjon. Man lager da vaksine basert på kun den delen av et virus som er relevant for dannelsen av god beskyttelse (typisk overflateproteinet på en viruspartikkel). En utfordring for subenhetsvaksiner har imidlertid vært at de ofte er mindre effektive enn vaksiner basert på hele viruset. Dette fordi det med subenhetsvaksiner er færre mønstre og trekk som det medfødte immunsystemet vil gjenkjenne som fremmede, og dermed får man ikke den hjelpen fra det medfødte immunsystemet som er nødvendig for å sette i gang opplæring i nye og spesifikke responser mot den utvalgte virusdelen. Løsningen for proteinvaksiner har vært å blande virusproteinet med adjuvant, og på den måten sikre igangsetting av immunresponser som vil resultere i dannelsen av hukommelsesceller.

For mRNA- og DNA-vaksiner har ikke denne veien vært like rett frem. Vaksiner basert på mRNA har også den utfordringen at mRNA-molekylet er lite stabilt, og derfor tidligere ikke rakk å aktivere immunresponser før det var brutt ned. Som vi så i forbindelse med pandemien, er en av løsningene da å pakke mRNA-molekylene inn i fettkuler (lipid nanoparticle). Denne strukturen beskytter mRNA mot degradering, men har også den fordelen at det kan hjelpe mRNA til å bli tatt opp av cellene slik at mRNA-trådene kan resultere i proteinproduksjon og dannelsen av immunresponser mot disse.

DNA-vaksiner har i noen tiår hatt den utfordringen at vaksiner av større dyr eller mennesker i liten grad har klart å sette i gang så gode immunresponser at man fikk dannet hukommelsesceller. Dette fordi det medfødte immunsystemet i liten grad har oppfattet proteinproduksjonen som ble satt i gang etter DNA-vaksinering som noe fremmed. En løsning på dette problemet har vært å sette DNA-

trådene inn i en virusvektor som både vil levere disse til cellene for proteinproduksjon, og også aktivere det medfødte immunsystemet slik at det kan igangsettes sterke nok reaksjoner til at proteinproduksjon vil kunne resultere i trening av B-celler med bedre bindingsevne til det virale proteinet, og også etter hvert hukommelsesceller. Vi så noen eksempler på dette under pandemien, da adenovirus dannet grunnlaget for virusvektorer som økte effekten ved vaksinerings.

Hvilken type vaksine man velger i et bestemt scenario er i dag først og fremst avgjort av hvilken vaksintype som først slipper gjennom nåløyet og blir godkjent for bruk i befolkningen av regulatoriske myndigheter. Vi så under pandemien at den avgjørende faktoren da var hvor gode de ulike produsentene var til å organisere og gjennomføre de nødvendige kliniske studiene, inkludert logistikken rundt produksjon.

De ulike vaksintypene vil bli gjenkjent av det medfødte immunsystemet på litt ulike måter, og derfor inneha et ulikt potensial til å forårsake bivirkninger. Det avgjørende i første omgang er hvordan en vaksine gjenkjennes av det medfødte immunsystemet. Her vil nok DNA-vaksiner i virusvektorer ha en del likhetstrekk med vaksiner bestående av svekket eller inaktivert virus, ettersom det for alle disse typene er tilgjengelige intakte virusstrukturer som det medfødte immunsystemet vil kunne gjenkjenne. Individforskjeller vil imidlertid oppstå fordi vi kan ha immunresponser som tidligere er dannet mot det samme eller lignende virus. De fleste av oss har, for eksempel, tidligere blitt utsatt for ulike adenovirus som har gitt forkjølelse, noe som vil kunne påvirke hvor godt immunsystemet aktiveres etter vaksinerings med adenovirale vektorer.

Fettkulen som omslutter mRNA-molekylene i mRNA-vaksiner vil kunne gjenkjennes av det medfødte immunsystemet som fremmed, og derfor aktivere immunologisk læring og hukommelse.

Det er vanskelig å si noe generelt om hvilket potensiale de ulike vaksintypene har for å forårsake bivirkninger, men som en tommelfingerregel kan man si at jo mer effektiv en vaksine er, jo større potensiale for å forårsake bivirkninger. Bivirkninger forårsakes typisk av at det medfødte immunsystemet gjenkjenner noe fremmed, og setter i gang inflammatoriske responser for å redusere trusselen. Det er derfor ikke uventet at de adenovirale vektorvaksinene er assosierte med flere bivirkninger enn mRNA-vaksinene, ettersom virusstrukturene som bærer inn DNA-molekylet i disse representerer klassiske aktivatorer av de mønstergjenkjennende reseptorene som aktiverer medfødt immunitet.

Hva er forskjellen på kroppens reaksjoner når den bli utsatt for vaksinasjon sammenlignet med smitte med koronavirus? Og hvordan påvirker det risikoen for uønskede bivirkninger/følgetilstander?

Forskjellen på kroppens reaksjon etter vaksinasjon sammenlignet med smitte vil variere for ulike vaksintyper. Smitte med virus vil gi sterk aktivering av det medfødte immunsystemet (det er typisk derfor du føler deg syk), og deretter dannelse av antistoffer mot både overflateproteiner og andre virusdeler. I tillegg vil smitte med virus aktivere T-celleresponser mot en rekke ulike virusproteiner.

Den vaksinen som i størst grad etterligner en virusinfeksjon er den som er basert på levende og svekkede virusvarianter. En slik vaksine vil i stor grad gi den samme bredden i antistoffer og T-celleresponser som faktisk infeksjon med virus. Interessant nok er ikke det samme tilfellet for inaktiverede virusvaksiner. Immunresponser i inaktiverede vaksiner vil typisk rettes mot overflateproteinene, og det vil i liten grad dannes T-celleresponser.

DNA- og mRNA-vaksiner vil kun danne immunresponser mot den utvalgte virusdelen (overflateprotein), men kan danne både antistoffer og T-celleresponser mot denne. De gir derfor i praksis en større bredde i immunresponsene som dannes sammenlignet med inaktiverede virusvaksiner.

Altså, mekanismen for hvordan immunresponser dannes er den samme etter smitte med virus som for vaksiner. Forskjellen er hvor brede immunresponser som dannes, og spesielt gjelder dette T-celleresponser.

Sannsynligheten for bivirkninger i tilknytning til eksponering for virus eller vaksiner avhenger av hvor godt det medfødte immunsystemet klarer å gjenkjenne typiske mønstre og virusstrukturer. Altså, er sannsynligheten for bivirkninger klart størst etter smitte med virus. Videre vil vaksiner av levende svekkede virus ha en høy sannsynlighet for bivirkninger, inkludert DNA-vaksiner satt inn i adenovirale vektorer. For øvrige vaksiner vil sannsynligheten i utgangspunktet være lavere. Merk imidlertid at det ikke bare er faktorer ved vaksinen som vil påvirke dannelse av bivirkninger, men også vertsspesifikke faktorer. Altså, vår genetikk, helsetilstand og evolusjonære patogenhistorie (hvilke virus og bakterier vi har møtt tidligere) vil påvirke hvordan vi responderer på vaksiner eller smitte.

Kan vaksiner gi sykdommen den beskytter mot?

For protein-, mRNA og DNA-vaksiner, klart nei. Vaksiner basert på inaktiverede virus vil i utgangspunktet heller ikke kunne gi sykdommen, men det betinger at viruset er ordentlig inaktivert. Med dagens system for sikkerhetssjekk under produksjon er det imidlertid ingen grunn til å anta at dette er en reell problemstilling.

Vaksiner basert på svekket virus kan gi sykdommen de egentlig skal forhindre, og det er derfor disse ikke kan brukes for de mest utsatte risikogrupperne.

Kan en tilstand/sykdom settes i sammenheng med en vaksine hvis den ikke er kjent som følgetilstand av sykdommen vaksinen beskytter mot?

I utgangspunktet, nei. Imidlertid er vår kunnskap om immunsystemet enda begrenset, så det er derfor viktig å overvåke alle uventede hendelser i etterkant av vaksiner. Dette viste jo at det i genetisk disponerte individer var noen få som fikk narkolepsi etter vaksiner mot «svineinfluensa» i 2009[8], og man kan jo dessverre ikke utelukke tilsvarende hendelser fremover. Det sagt, bruken av subenhetsvaksiner reduserer sannsynligheten for at dette skjer med samme mekanisme i hvert fall. I tillegg er det slik at befolkningen har en utrolig stor diversitet når det gjelder hvilke immunresponser som dannes, så det er heller ikke utenkelig at enkeltindivider vil kunne få en tilstand eller sykdom som ble utløst av en gitt vaksine. I disse tilfellene vil det være viktig å undersøke mekanistiske årsaker som kan forklare den eventuelle sammenhengen.

Kan man overføre kunnskap om en type vaksine og dennes bivirkningsprofil/skadeevne til en annen type vaksine? (Gi gjerne noen eksempler)

Nei, ulike vaksintyper (f.eks. mRNA, protein, adenovirale vektorer, levende virus osv) vil ha en del særtrekk som ikke kan overføres til en annen vaksintype selv om de begge skulle være mot samme virus. Et eksempel her er funn av vaksineindusert trombose med trombocytopeni (VITT) etter bruk av

vaksinen fra AstraZeneca mot SARS-CoV-2. Vi vet at bivirkningsprofilen for mRNA-vaksiner mot SARS-CoV-2 er en annen enn for de adenovirale vektorene, noe som skyldes at disse vaksinene gjenkjennes og prosesseres av immunsystemet på litt ulike måter. Vi så altså ikke VITT etter mRNA-vaksinering mot SARS-CoV-2, noe som pekte i retning av at VITT hang sammen med den spesifikke tilstedeværelsen av en adenoviral vektor. Implikasjonen her er imidlertid at det var god grunn til å anta at VITT også kunne forårsakes av andre vaksiner basert på adenovirale vektorer, noe som jo også viste seg å være tilfelle med, blant annet, vaksinen fra Janssen. Vaksinene fra AstraZeneca og Janssen er altså begge adenovirale vektorvaksiner mot SARS-CoV-2, så dette eksempelet viser at det i noen tilfeller kan gi mening å sammenligne samme vaksinetype mot samme virus.

Tilsvarende vil man for dannelse av narkolepsi kunne ha god grunn til å undersøke om levende eller adjuvanterte influensavaksiner som består av hele influensaviruspartikler vil kunne gi narkolepsi i genetisk disponerte individer, ettersom virkningsmekanismen er basert på responser mot en del av selve viruset som da vil være til stede i vaksinen[8]. Imidlertid er det ikke mulig å tenke seg at vaksiner basert på mRNA, protein, eller DNA vil kunne gi narkolepsi med samme mekanisme, da den delen av influensaviruset som i sjeldne tilfeller har forårsaket narkolepsi ikke er til stede i disse vaksinetypene.

Om man basert på eksemplene over skal forsøke å generalisere, må det være at det kan være relevant å sammenligne vaksiner i de tilfellene hvor den antatte mekanismen som er relevant for utvikling av en bestemt bivirkning er like. Den relevante delen av en virkningsmekanisme må altså deles av de vaksinene man sammenligner, noe som også forutsetter at det er kjent kunnskap rundt hva denne mekanismen er.

Om koronavaksiner

Hvor lenge etter vaksinasjon kan man forvente bivirkninger?

Myndighetene ved FHI opplyser på sine hjemmesider at det er svært uvanlig at bivirkninger oppstår mer enn 6 uker etter vaksinasjon. De viser til at kunnskapen om dette støtter seg på bivirkningsovervåkning over flere tiår og data fra bruk av mange ulike vaksiner over hele verden, se [Bivirkninger eller symptomer etter koronavaksinasjon - FHI](#).

Kan 6 uker være et generelt utgangspunkt hvis forskning ikke viser noe annet? Hvis du er uenig i dette, hvorfor? Bør det være ulike tidsintervaller avhengig av type bivirkninger/symptomer? Hva bør i så tilfelle disse tidsintervallene være?

Bivirkninger vil typisk oppstå i løpet av de første dagene etter vaksinering. Dette fordi de i hovedsak vil oppstå som en konsekvens av den inflammasjonen som dannes når det medfødte immunsystemet gjenkjenner noe fremmed. Av den grunn vil de typisk også forsvinne i løpet av kort tid. En grense på 6 uker for å vurdere en direkte sammenheng med vaksinering er fornuftig, fordi en da også tar høyde for at det er stor individuell variasjon i dannelsen av immunresponser.

Det sagt, vi så under «svineinfluensapandemien» i 2009 at det i noen sjeldne tilfeller var personer som fikk påvist narkolepsi etter et lengre tidsintervall, og der vaksinen var en trolig utløsende faktor. En generell utfordring for slike lidelser som også kan utløses etter smitte med virus er at det ofte vil være vanskelig å skille ettervirkninger av en vaksine fra ettervirkninger etter infeksjon med virus. Her vil forhåpentligvis videre forskning rundt immunologiske mekanismer kunne bidra til klarere svar i fremtiden. Erfaringen med svineinfluensa tilsier imidlertid også at vi ikke kan utelukke at vi i fremover kan finne andre lidelser som vil kunne inntreffe etter et lengre tidsintervall. Slike lidelser vil

kunne oppdages ved statistiske observasjoner av hyppighet, men for svært sjeldne tilfeller vil ikke slike observasjoner kunne underbygge en sammenheng. For disse tilfellene må man i stedet basere seg på forskning rundt mekanistiske forklaringer på en eventuell årsakssammenheng med en bestemt vaksine. Det vil altså ikke være tilstrekkelig med tilfellestudier (case studies) der man beskriver et hendelsesforløp. Man må også kunne underbygge vitenskapelig hvordan en slik sammenheng kunne oppstå.

Medisinsk kunnskap

Det forskes mye på bivirkninger etter koronavaksiner. Er det mulig å si noe overordnet om hvilke resultater forskningen så langt har gitt?

Her er det først av alt viktig å være spesifikk på hvilken type koronavaksine det er snakk om, siden de har ulike profiler på hvilke bivirkninger de kan gi.

Den mest alvorlige bivirkningen ble observert etter bruk av adenovirale vektorvaksiner, da disse etter relativt kort tids bruk ble funnet å kunne medføre vaksineindusert trombose med trombocytopeni (VITT)[9, 10]. Norge stoppet derfor videre bruk av den adenovirale vektorvaksinen fra AstraZeneca, men det ble fra politisk hold besluttet at man fortsatt skulle tilby den tilsvarende vaksinen fra Janssen utenfor vaksinasjonsprogrammet til de friske yngre som ønsket å komme raskere frem i vaksinekøen på det tidspunktet[11].

De vaksinene som har vært hyppigst brukt i det norske vaksinasjonsprogrammet mot SARS-CoV-2 er mRNA-vaksinene fra Moderna og Pfizer. Disse har blitt vist å kunne gi myo- og perikarditt, og spesielt blant yngre menn[12, 13]. Vaksinene er også assosierte med menstruasjonsforstyrrelser[14], men dette er trolig mer generelt forekommende for flere vaksiner. Faktisk ble menstruasjonsforstyrrelser første gang observert etter tyfoidvaksinasjon i 1913[15], og senere også ved, for eksempel, HPV-vaksinering[16]. Med et økt fokus fremover på kvinnehelse vil vi trolig få en bedre forståelse for mekanismene som her spiller inn.

Det rapporteres også om langvarige systemiske bivirkninger som, for eksempel, hodepine, hjernetåke og utmattelse hos noen få personer etter vaksinering. En utfordring er her å skille responser på vaksinering fra responser etter smitte med virus. Pågående forskning søker å skille mellom disse årsakene, samt identifisere biologiske markører som kan knyttes til de ulike lidelsene[17, 18]. Det er her imidlertid mye som vi enda ikke forstår, og videre forskning vil være viktig.

Det er kjent at koronavaksinene kan gi en god del forbigående bivirkninger som for eksempel hodepine, tretthet, muskel- og leddsmerter mm. Er det per i dag medisinske holdepunkter for at de forbigående plagene kan bli varige? Kan det i så fall gis en forklaring på hvorfor plagene kan bli varige?

Det er i dag ikke holdepunkter for at disse plagene kan bli permanente[19], og studier har vist at det er lavere sannsynlighet for denne typen lidelser blant vaksinerte sammenlignet med ikke-vaksinerte[20, 21]. Som nevnt over er det imidlertid rapportert om mer langvarige plager hos enkelte vaksinerte individer, men foreløpig er det ikke sett en statistisk overhyppighet etter vaksinering. Studier i mus har vist at det er elementer av den medfødte inflammatoriske responsen som etter virusmitte vil kunne gi plagene forbundet med long covid[22], så det kan derfor i dag ikke utelukkes at den inflammatoriske responsen forbundet med vaksinering også i noen svært få tilfeller vil kunne

gi symptomer på long covid. En utfordring her er imidlertid å skille konsekvensen av vaksinerings fra annen påvirkning, som, for eksempel, virusmitte.

Det er grunn til å håpe at videre forskning vil kunne gi mer innsikt i mekanismene bak long covid, og forhåpentligvis også identifisere gode biomarkører. På sikt er håpet at vi både vil kunne finne en klarere måte å definere long covid på (eller kanskje mer trolig, skille mellom ulike undergrupper av lidelsen), samt få mer kunnskap om den inflammatoriske responsen som er nødvendig for at en vaksine skal fungere godt. Et premiss for at immunsystemet vårt skal danne gode immunresponser etter vaksinerings er faktisk at vaksinen aktiverer en del av det medfødte immunforsvaret vårt (som jo også viruset ville ha gjort). Slik aktivering vil i en del tilfeller gi opphav til de bivirkningene som relativt ofte oppstår i dagene etter vaksinerings (f.eks. hevelse på vaksinasjonsstedet, feber, stølhet, osv). Et viktig forskningstema fremover er å forsøke å forstå mekanismene som gjør at den vanligvis relativt korte inflammasjonen som oppstår ved vaksinerings i noen sjeldne tilfeller vil kunne slå ut i mer langvarige plager. Kunnskap om disse mekanismene vil forhåpentligvis muliggjøre forebygging og mer effektiv behandling ved behov.

Hva viser forskning per i dag om koronavaksiner og long covid?

Forskning viser klart at vaksinerings reduserer sannsynligheten for long covid[23, 24]. Begrepet long covid er imidlertid ikke entydig definert. WHO definerer det som noe som «skjer i individer med tidligere bekreftet eller sannsynlig SARS-CoV-2 infeksjon, vanligvis innen 3 måneder, og med symptomer som varer i minst 2 måneder og som ikke kan forklares ved alternativ diagnose. Vanlige symptomer inkluderer, men er ikke begrenset til, utmattelse, kortpustethet, kognitiv dysfunksjon, og må generelt påvirke funksjonsevnen i hverdagen. Symptomene kan oppstå etter at man har blitt frisk av sykdom medfølgende infeksjon, eller vare fra infeksjonstidspunktet. Symptomene kan forbedres, forverres eller være vedvarende»[25]. Definisjonen er altså svært upresis, og selv ved en nyere gjennomgang virker det vanskelig å komme frem til en klar forståelse av hvordan lidelsen kan klarere avgrenses[26].

Det er kjent at utmattelse og øvrige symptomer fra WHO sin definisjon av long covid kan oppstå etter ulike infeksjonssykdommer, som, for eksempel, hepatitt[27], influensa, ebola, chikungunya, dengue[28] og Epstein Barr[29]. Det er i dag uklart hva det er, bortsett fra rapportert hyppighet, som skiller «long covid» fra mer generell «post viral utmattelse». En faktor som vanskeliggjør diagnostisering av long covid spesielt, er at lidelsen hos mange oppsto i sammenheng med tilstedeværelse av til dels sterkt inngripende tiltak som må forventes å negativt påvirke psykisk helse (f.eks. nedstenging av skoler, økt arbeidspress, hjemmekontor, osv). Det kan altså i noen tilfeller være vanskelig å se den biologiske responsen isolert fra ytre stress, og gitt den brede definisjonen fra WHO er det derfor trolig at begrepet long covid i dag knyttes til flere ulike tilstander og utløsende årsaker. I tråd med dette, har noen kliniske undersøkelser vist at det finnes like mange som kan defineres med long covid blant personer som ikke har vært infiserte som blant infiserte, og at det ikke er kognitive forskjeller mellom disse gruppene[30]. Det sagt, personer som har vært smittet med SARS-CoV-2 rapporterer selv om mer utmattelse og kognitive problemer etter infeksjon, og spesielt for Deltasmitte sammenlignet med eksponering for senere Omicronvarianter[31].

Det pågår mye forskning på biologiske kjennetegn ved long covid etter virusmitte for tiden, og det er blant annet funn som tyder på at long covid hos noen kan være forbundet med uvanlig T-celleaktivering[32] og økt antistoffdannelse[33] (impliserer en lengre inflammatorisk respons). Mye er enda uklart, og det store spørsmålet nå er om vi klarer å finne gode biomarkører for long covid. Trolig vil slike funn medføre at man mer presist kan angi ulike undergrupper av utfordringer og

årsaker til long covid, og forhåpentligvis også lære mer om konsekvenser ved redusert eller feilaktig regulering av de immunresponsene som dannes når vi blir smittet av et virus.

I det allerede kompliserte bildet av long covid etter smitte med SARS-CoV-2, kommer mulige tilfeller av long covid etter vaksinasjon (long vax). Her finnes det per dags dato ikke studier utover enkeltstående case studies, så det er ikke mulig å si noe mer konklusivt om en eventuell slik sammenheng på nåværende tidspunkt ([Rare link between coronavirus vaccines and Long Covid-like illness starts to gain acceptance | Science | AAAS](#)). Her er det bare å håpe på mer forskning fremover for å klarlegge terrenget, men konklusjonen per i dag er at vaksiner statistisk sett vil redusere sannsynligheten for long covid[24].

Er det medisinske holdepunkter for at umiddelbare og kraftige bivirkninger av vaksinen (f.eks. høy feber, muskelverk, fatigue mm) øker risikoen for å utvikle andre sykdommer/tilstander som kan settes i sammenheng med vaksinen?

Nei, det er ikke holdepunkter for at mengde og styrke på de bivirkningene som oppstår rett etter vaksinerings vil være bestemmende for hva som kan oppstå senere av direkte vaksinerelaterte bivirkninger.

Er det medisinske holdepunkter for at personer med autoimmune sykdommer fra før vaksinerings generelt er mer utsatt for å få bivirkninger av koronavirusvaksiner?

Ja, det er spesielt holdepunkter for at vaksinerings vil kunne gi oppblussing av inflammatoriske symptomer på sykdommen[34-37]. Det sagt, så vil trolig infeksjon med viruset utgjøre en større trussel for slik oppblussing[38, 39].

Hva finnes av medisinsk kunnskap?

Dersom en anbefalt vaksine kan forårsake eller forverre en sykdom/tilstand og det ikke foreligger andre mer sannsynlige årsaker, har en søker i NPE rett til erstatning. «Kan» betyr at kravet til sannsynlighet ligger under 50 prosent. Høyesterett har gitt nærmere føringer om denne bevisterskelen:

- *Det er ikke et krav om «allment akseptert medisinsk viten». Sammenhengen må likevel kunne forklares med egenskaper ved vaksinen og med medisinsk viten.*
- *Det er ikke tilstrekkelig at en sammenheng er basert på en teoretisk mulighet som ikke kan utelukkes.*
- *Selv om studier ikke gir støtte for at det på befolkningsnivå foreligger en generell årsakssammenheng mellom en vaksine og en sykdom/tilstand, utelukker ikke det årsakssammenheng på individnivå.*
- *Det må likevel være et visst forskningsmessig belegg for at vaksinen i praksis kan utløse den tilstanden det kreves erstatning for.*

Det bør altså være en medisinsk forklaringsmodell som støttes av et visst forskningsmessig belegg for å kunne konstatere en årsakssammenheng mellom en vaksine og en sykdom/skade.

Ut fra din bakgrunn som forsker, hvordan kan man vurdere kvaliteten på forskningen som støtter en hypotese? Bør det for eksempel stilles krav til at en artikkel er fagfellevurdert, og at det er flere artikler som uttrykker det samme? Hvordan bør man vektlegge «case beskrivelser» og presentasjoner i «abstrakts» som ikke er publisert?

Et absolutt minimumskrav er at artikkelen har blitt fagfellevurdert i sin helhet. Altså, sammendrag (abstracts) innlevert til konferanser o.l. kan ikke benyttes for å underbygge et poeng. Da må man vente til forskningen bak sammendraget er fullført, og blir presentert i form av en fagfellevurdert ferdig artikkel.

Det er ulik kvalitet på forskningsartikler, noe som kan være vanskelig å vurdere. Et annet moment er at det kan være kjente eller ukjente bakenforliggende forhold som kan påvirke data i en artikkel slik at representativiteten kan trekkes i tvil. Det er derfor en klar fordel om ulike artikler, og fra ulike forskergrupper, presenterer data som kan underbygge samme konklusjon. Gjennom summen av forskningsfunn fra ulike kilder kan vi begynne å nærme oss faktisk kunnskap.

Enkeltilfellestudier (case studies) kan være viktige for å bringe frem mulige nye momenter og tanker rundt ulike tilstander. Om det kommer flere lignende studier fra ulike steder kan disse være et godt utgangspunkt for forskning på mulige nye sammenhenger. En enkeltilfellestudie kan imidlertid ikke tolkes å være noe annet enn nettopp det, en beskrivelse av hva som har skjedd i et enkelt tilfelle. Slike studier kan altså være et viktig utgangspunkt for videre forskning, men det kan ikke konkluderes med noen sammenheng basert på denne typen studier.

Kjennetegn og forskning

Finnes det etter din oppfatning noen karakteristiske kjennetegn som underbygger at en sykdom/tilstand kan settes i sammenheng med koronavaksinasjon?

Tilstanden eller sykdommen bør som tommelfingerregel inntreffe nær tidspunktet for vaksinasjon. Videre vil bivirkninger som oppstår mest trolig være forårsaket av den inflammatoriske responsen som dannes ved vaksinerings.

Er det noen spesielle temaer/forskning/signaler om koronavaksinebivirkninger som det er spesielt viktig å følge med på fremover?

Jeg tenker jo at forskningen rundt long covid er veldig spennende. Dette fordi det er et felt som vil kunne gi kunnskap om mekanismene rundt de inflammatoriske responsene som dannes ved vaksinerings, noe som trolig ikke vil være unikt for de ulike koronavaksinene. Kunnskap her vil derfor kunne medføre gjennombrudd for vår forståelse i også et større perspektiv.

Er det andre ting du ønsker å legge til?

Nei.

Gunnveig Grødeland

Professor i immunologi ved Universitet i Oslo

1. Alberer, M., et al., *Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial*. *Lancet*, 2017. **390**(10101): p. 1511-1520.
2. Bahl, K., et al., *Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses*. *Mol Ther*, 2017. **25**(6): p. 1316-1327.
3. Modjarrad, K., et al., *Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial*. *Lancet Infect Dis*, 2019. **19**(9): p. 1013-1022.
4. Folkehelseinstituttet. *Gulfebervaksine - veileder for helsepersonell*. 2023; Available from: <https://www.fhi.no/va/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/gulfebervaksinasjon/?term=>.
5. Offit, P.A., *The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis*. 2007: Yale University Press.
6. Creager, A.N., et al., *Tobacco mosaic virus. Pioneering research for a century*. *Plant Cell*, 1999. **11**(3): p. 301-8.
7. Montero, D.A., et al., *Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives*. *Front Public Health*, 2023. **11**: p. 1326154.
8. Buonocore, S.M. and R.G. van der Most, *Narcolepsy and H1N1 influenza immunology a decade later: What have we learned?* *Front Immunol*, 2022. **13**: p. 902840.
9. Pottgard, A., et al., *Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study*. *BMJ*, 2021. **373**: p. n1114.
10. Schultz, N.H., et al., *Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(22): p. 2124-2130.
11. Andreassen, T.A. and O.A. Saue, *FHI gikk klart imot frivillig bruk av Janssen-vaksinen. Dette er ekspertrådene Erna Solberg ignorerte.*, in *Aftenposten*. 2021.
12. Bozkurt, B., I. Kamat, and P.J. Hotez, *Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines*. *Circulation*, 2021. **144**(6): p. 471-484.
13. Husby, A., et al., *Clinical outcomes of myocarditis after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in four Nordic countries: population based cohort study*. *BMJ Med*, 2023. **2**(1): p. e000373.
14. Mahalingam, S. and G. Grodeland, *[Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccination]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2022. **142**(9).
15. Lamb, A.R., *EXPERIENCES WITH PROPHYLACTIC TYPHOID VACCINATION: ITS EFFECT ON MENSTRUATION*. *Arch Intern Med (Chic)*, 1913. **XII**(5): p. 565-577.
16. Gong, L., et al., *Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System*. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 10762.
17. Notarte, K.I., et al., *Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review*. *EClinicalMedicine*, 2022. **53**: p. 101624.
18. Tokumasu, K., et al., *Characteristics of Persistent Symptoms Manifested after SARS-CoV-2 Vaccination: An Observational Retrospective Study in a Specialized Clinic for Vaccination-Related Adverse Events*. *Vaccines (Basel)*, 2023. **11**(11).
19. O'Regan, E., et al., *A register and questionnaire study of long-term general health symptoms following SARS-CoV-2 vaccination in Denmark*. *NPJ Vaccines*, 2024. **9**(1): p. 52.
20. Abu Hamdh, B. and Z. Nazzal, *A prospective cohort study assessing the relationship between long-COVID symptom incidence in COVID-19 patients and COVID-19 vaccination*. *Sci Rep*, 2023. **13**(1): p. 4896.
21. Kuodi, P., et al., *Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel*. *NPJ Vaccines*, 2022. **7**(1): p. 101.
22. Vanderheiden, A., et al., *Vaccination reduces central nervous system IL-1beta and memory deficits after COVID-19 in mice*. *Nat Immunol*, 2024. **25**(7): p. 1158-1171.

23. Byambasuren, O., et al., *Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review*. *BMJ Med*, 2023. **2**(1): p. e000385.
24. Trinh, N.T., et al., *Effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID: data from Norway*. *Lancet Respir Med*, 2024. **12**(5): p. e33-e34.
25. Soriano, J.B., et al., *A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus*. *Lancet Infect Dis*, 2022. **22**(4): p. e102-e107.
26. Ely, E.W., et al., *Long Covid Defined*. *N Engl J Med*, 2024.
27. Berelowitz, G.J., et al., *Post-hepatitis syndrome revisited*. *J Viral Hepat*, 1995. **2**(3): p. 133-8.
28. Tackey, C., et al., *Post-Viral Pain, Fatigue, and Sleep Disturbance Syndromes: Current Knowledge and Future Directions*. *Can J Pain*, 2023. **7**(2): p. 2272999.
29. Pedersen, M., et al., *Predictors of chronic fatigue in adolescents six months after acute Epstein-Barr virus infection: A prospective cohort study*. *Brain Behav Immun*, 2019. **75**: p. 94-100.
30. Havdal, L.B., et al., *Neurological involvement among non-hospitalized adolescents and young adults 6 months after acute COVID-19*. *Front Neurol*, 2024. **15**: p. 1345787.
31. Iversen, A., et al., *Symptom trajectories of post-COVID sequelae in patients with acute Delta or Omicron infection in Bergen, Norway*. *Front Public Health*, 2024. **12**: p. 1320059.
32. Peluso, M.J., et al., *Tissue-based T cell activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection*. *Sci Transl Med*, 2024. **16**(754): p. eadk3295.
33. Klein, J., et al., *Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling*. *Nature*, 2023. **623**(7985): p. 139-148.
34. Bjorlykke, K.H., et al., *Four SARS-CoV-2 vaccine doses or hybrid immunity in patients on immunosuppressive therapies: a Norwegian cohort study*. *Lancet Rheumatol*, 2023. **5**(1): p. e36-e46.
35. Farisogullari, B., et al., *Factors associated with disease flare following SARS-CoV-2 vaccination in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the physician-reported EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) Registry*. *Ann Rheum Dis*, 2024.
36. Jagtap, K., et al., *Flares in autoimmune rheumatic diseases in the post-COVID-19 vaccination period-a cross-sequential study based on COVAD surveys*. *Rheumatology (Oxford)*, 2023. **62**(12): p. 3838-3848.
37. Syversen, S.W., et al., *Immunogenicity and safety of a three-dose SARS-CoV-2 vaccination strategy in patients with immune-mediated inflammatory diseases on immunosuppressive therapy*. *RMD Open*, 2022. **8**(2).
38. Li, R., et al., *Analysis of related factors for RA flares after SARS-CoV-2 infection: a retrospective study from patient survey*. *Sci Rep*, 2024. **14**(1): p. 4243.
39. Mok, C.C., et al., *Effect of SARS-CoV2 infection on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2023.