

Elling Ulvestad
Seimshovden 30
5260 Indre Arna

Norsk sykepleierforbund
Tollbugata 22
0152 Oslo

Bergen 7. august 2024

Mandat: Utredning av årsaksevnen til Covid-19-vaksinene fra AstraZeneca, Pfizer og Moderna i relasjon til følgende fire symptomer: 1) fatigue, 2) hjernetåke og hodepine, 3) kognitive plager og 4) muskelplager

Min faglige bakgrunn

Jeg er utdannet lege og ble Dr.med. i 1995 på en avhandling om immunpatologisk aktivitet i hjernen til pasienter med multippel sklerose. Samme år ble jeg spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin. Siden 1996 har jeg vært avdelingssjef ved Mikrobiologisk avdeling Haukeland universitetssykehus, og siden 2005 professor ved Universitetet i Bergen. Den faglige hovedinteressen er knyttet til forholdet mellom vertens immunsystem og smittestoffene, og innbefatter dermed også kunnskap om vaksiners innvirkning på immunsystemet og kroppen.

Habilitetsvurdering

Jeg kjenner ikke til forhold som skal kunne gjøre meg inhabil i forhold til oppgaven.

Informasjonskilder

Det foreligger per i dag et stort antall publikasjoner om bivirkninger forårsaket av vaksiner mot SARS-CoV-2 (viruset som forårsaker sykdommen Covid-19), men likevel er det store vitenskapelige uklarheter knyttet til omfang og type av bivirkninger. Dette skyldes dels at vaksinene er relativt nye, de har kun vært på markedet siden 2021, og dels at studiene som har vært utført og publisert er utilfredsstillende rent metodisk. Det foreligger ingen langtidsstudier av vaksinenes bivirkningspotensiale som er designet etter gullstandarden for påvisning av årsak – randomiserte kliniske undersøkelser. Og siden slike undersøkelser heller ikke er mulig å gjennomføre nå som befolkningen er gjennomvaksinert, er resultatene fra bivirkningsstudiene som foreligger alle beheftet med mer eller mindre grad av usikkerhet.

For denne rapporten har jeg søkt etter litteratur som kan klargjøre om det tre angitte vaksinene har egenskaper som gjør at de kan forårsake sykdomsutfall som angitt i mandatet. Siden

vaksiners bivirkninger tilkommer som et resultat av vaksinenes evne til å stimulere immunsystemet, har jeg gjennomgående vurdert forskningsrapportenes resultater opp mot immunologisk teori. De viktigste publikasjonene jeg bygger på, er angitt i referanselisten.

Generelt om mekanismer for immunologisk beskyttelse

Det er vanlig å beskrive kroppens immunologiske forsvarsmekanismer som sammensatt av to tett samarbeidende systemer – det medfødte immunsystemet og det adaptive immunsystemet.

Det medfødte immunsystemet, som aktiveres umiddelbart etter vaksinasjon eller smitte, består av celler og molekyler som bistår kroppen med å kontrollere smittestoffet de første par dagene etter smitte. Aktiveringen viser seg som en betennelsesreaksjon i kroppen, og den som utsettes for smitten/vaksinen merker dette som en forbigående *sykdomsrespons* – feber, hodepine, slapphet, muskelsmerter og nedsatt kognitiv kapasitet. Sykdomsresponsen som oppstår etter smitte med SARS-CoV-2 eller etter SARS-CoV-2-vaksinasjon, skyldes kroppens egen produksjon av *betennelsesmolekyler* – for eksempel interferon alfa (IFN α) som gir sykdomsfølelse og interleukin 6 (IL6) som gir temperaturstigning og feber. Vaksiner gir som regel mildere og mer kortvarig sykdomsrespons enn et smittestoff.

Det adaptive immunsystemet aktiveres tregere, det går gjerne en uke før kroppen har dannet adaptiv immunitet bestående av *antistoff* og *lymfocytter* (hvite blodceller) som er målrettet mot vaksinen/smittestoffet (derav betegnelsen adaptiv – tilpasset). Ved vaksinasjon trenes det adaptive immunsystemet opp slik at kroppen har et repertoar av antistoff i beredskap (hukommelse) dersom kroppen senere blir smittet. Vaksinene mot SARS-CoV-2 gir antistoffdannelse mot spike-proteinet – et molekyl på virusets overflate, og antistoffene som produseres vil en stund etter vaksinasjon ha blitt produsert i stor nok mengde til at de kan beskytte den vaksinerte mot sykdom dersom den vaksinerte blir smittet av SARS-CoV-2.

Et eksempel på hvordan de to systemene samvirker, kan gis ved kroppens forsvarsrespons mot smittestoff på en tilsmusset flis i huden. Relativt raskt etter inntrengingen av flisen gir *det medfødte immunsystemets* celler og molekyler opphav til en beskyttende betennelsesreaksjon. Denne merkes som økende smerte, rødme og hevelse rundt flisen, og etter hvert også et gulaktig puss som lekker ut. I noen tilfeller oppstår sykdomsfølelse og feber. Smerte, rødme, hevelse og feber er forårsaket av betennelsesmolekylenes aktivitet, mens pusset består av døde betennesceller som har spist smittestoffet og som derved bidrar til å holde infeksjonen lokalisert. Umiddelbart etter at flisen har entret kroppen, blir smittestoffet også transportert til lymfeknuter, og der vil *det adaptive immunsystemets* celler aktiveres til produksjon av antistoff mot smittestoffet. Antistoffene som produseres vil etter hvert bidra til at smittestoffet elimineres og ved det vil betennelsen og antistoffdannelsen nedreguleres og avsluttes.

Eksempelet med flisen kan overføres til vaksinasjon dersom ordet flis byttes ut med ordet sprøyte og ordet smittestoff med ordet vaksine.

Generelt om vaksinasjon og vaksiner

Vaksinasjon setter i gang en immunologisk beskyttelsesrespons av kvalitativt samme type som den immunologiske beskyttelsesresponsen som settes i gang etter infeksjon med et smittestoff, om enn kvantitativt noe svakere immunrespons etter vaksinasjon enn etter infeksjon (1). Både vaksinasjon og infeksjon gir opphav til immunologisk *hukommelse* i det adaptive immunsystemet. Om en person har hukommelse for et smittestoff eller ikke, kan

undersøkes i laboratoriet ved at en blodprøve fra personen undersøkes for tilstedeværelse av antistoff mot smittestoffet. Påvises antistoff, har personen immunologisk hukommelse for smittestoffet, tydende på at personen enten har gjennomgått sykdom eller blitt vaksinert. Det er denne hukommelsesmekanismen som gjør at både *smitte med SARS-CoV-2-viruset* og *vaksinasjon mot SARS-CoV-2-viruset* gir beskyttelse mot senere smitte med SARS-CoV-2-viruset. Fordelen ved vaksinasjon er at man unngår sykdomsfasen som kommer ved smitte.

En vaksine består av to komponenter – et omformet smittestoff (*antigen*) som stimulerer det adaptive immunsystemet til å danne antistoff mot smittestoffet, og et hjelpestoff (*adjuvans*) som setter i gang det medfødte immunsystemets betennelsesrespons og derved bidrar til å forsterke kroppens adaptive immunrespons mot den antigene komponenten. Ulike typer adjuvans har ulike egenskaper, og påvirker det medfødte så vel som det adaptive immunsystemet ulikt.

Vaksiner kan deles i ulike grupper alt etter det omformede smittestoffets (antigenets) beskaffenhet:

- i) subenhetvaksiner (toksoid, polysakkarid, protein, konjugat av polysakkarid og protein)
- ii) Vaksiner med inaktiverte (drepte) mikroorganismer,
- iii) Vaksiner med svekkede (attenuerte) mikroorganismer (for eksempel *AstraZenecas Covid-vaksine*),
- iv) DNA-vaksiner
- v) mRNA-vaksiner (for eksempel *Pfizers* og *Modernas Covid-vaksiner*).

Ad i): Mot sykdom forårsaket av giftstoff (toksiner), for eksempel stivkrampe og difteri, framstilles vaksiner ved at toksinet inaktiveres før det injiseres. Mot andre agens, for eksempel hepatitt B-virus, består vaksinen av et ikke-sykdomsframkallende protein. For beskyttelse mot enkelte mikroorganismer er immunitet mot polysakkarider i cellemembranen sentralt. Ofte kobles (konjureres) karbohydratet til proteiner for å øke vaksinasjonseffekten. Eksempler er vaksinene mot *Haemophilus influenzae* type b og pneumokokkvaksinen.

Ad ii og iii): Kjemisk inaktiverte mikrober anvendes mot både mot influensavirus og hepatitt A-virus. Vaksiner mot andre agens, for eksempel BCG-vaksinen mot tuberkulose og MMR-vaksinen mot meslinger, røde hunder og kusma, gir derimot best immunrespons dersom de etterligner den naturlige infeksjonen. Dette oppnås ved at vaksineprodusenten svekker smittestoffenes sykdomsgivende evne, for eksempel gjennom gjentatte passasjer i cellekulturer.

Ad iv og v): I tillegg til disse «tradisjonelle» vaksinetypene, pågår det utstrakt forskning for å komme frem til nye vaksiner basert på mikrobens arvestoff – DNA og RNA. DNA/RNA som koder for mikrobielle antigen(er) injiseres i kroppen, med påfølgende opptak i ulike celletyper. Proteinsyntese og påfølgende presentasjon av antigen(ene) vil derpå utløse en immunrespons rettet mot den aktuelle mikroorganismen hvorfra arvestoffsekvensen er hentet.

Vaksiner mot SARS-CoV-2 består av antigen i form av spike-proteinet på virusets overflate, og ulike typer adjuvans. For Pfizer og Modernas vaksiner består adjuvansen av bærermolekyler som bidrar til at vaksinen kan trenge inn i kroppsceller, samt at mRNA-

molekylene i seg selv fungerer som adjuvans og stimulerer til dannelse av IFN α og IL6 (2). AstraZenecas Covid-vaksine består av et adenovirus fra sjimpanser som er blitt genetisk manipulert slik at viruset uttrykker spike-proteinet fra SARS-CoV-2. Adenoviruset fungerer i seg selv som adjuvans og stimulerer til dannelse av bl.a. IFN α og IL6 (3).

Vaksiners bivirkninger

I tillegg til den ettertraktete målrettede beskyttelsen mot sykdom, kan vaksiner gi uønskede effekter – ofte omtalt som bivirkninger.

Dersom vaksinen for eksempel inneholder et antigen som ligner på kroppsegne molekyler, vil kroppen kunne danne en *adaptiv immunrespons* som reagerer mot både fremmede og kroppsegne molekyler. Reaksjon mot kroppsegne molekyler er uheldig fordi det fører til celledskade og autoimmun sykdom hos den vaksinerte. Det er uavklart i hvor stor grad Pfizer og Modernas Covid-19-vaksiner gir opphav til autoimmun sykdom gjennom slike mekanismer (4, 5), mens derimot AstraZenecas vaksine er blitt koblet til utvikling av autoimmun blodsykdom hos et fåtall vaksinerte (6). Samlet sett tilsier litteraturen at bivirkninger etter Covid-19 vaksinasjon sjelden er av autoimmun natur.

I tillegg til å aktivere en målrettet adaptiv immunrespons, gir alle vaksiner en bredere betennelsesrespons forårsaket av aktivering av *det medfødte immunsystemet*. Det er igangsetting av betennelsesresponsen som er årsak til at enkelte vaksinerte opplever forbigående feber og sykdomsfølelse etter en vaksinasjon. En betennelsesrespons utløses hos alle vaksinerte, men styrken på responsen varierer. Variasjonen i styrke knyttes til genetisk variasjon i immunresponsmolekyler hos de vaksinerte samt til den vaksinertes erfaringer med vaksiner og smittestoff gjennom livet (se senere avsnitt *Subjektivitet*). Også langvarige bivirkninger etter vaksinasjon knyttes til vaksiners evne til å provosere fram betennelsesreaksjoner (se senere avsnitt *Mekanistiske betraktninger knyttet til Covid-19-vaksinenes bivirkningspotensial*).

Bivirkningspotensialet til en vaksine undersøkes aldri like godt som beskyttelsesevnen, blant annet fordi det er langt enklere metodisk sett å studere vaksiners beskyttende virkning enn deres sykdomsframkallende bivirkning. Skal man undersøke om en vaksine virker *beskyttende*, holder det å undersøke et par tusen personer fordi alle personer i prinsippet danner adaptive immunresponser mot vaksinen. Skal man undersøke vaksinens *bivirkningspotensial*, må man derimot undersøke et par hundre tusen personer for å kunne gi et statistisk måltall for de sjeldneste bivirkningene. Dette fordi kun et fåtall av vaksinerte erfarer bivirkninger. Så store undersøkelser gjøres aldri, og derfor vil det alltid knyttes stor usikkerhet til en nyutviklet vaksines bivirkningspotensiale.

Metodiske utfordringer knyttet til utredning av vaksinasjonsbivirkninger

1. Om å forklare et komplekst medisinsk fenomen

Å forklare et fenomen betyr å gi en årsakstilskrivelse. I medisinsk forskning anvendes to typer årsaksforklaringer – *statistiske forklaringer* som innebærer å vise at en postulert årsak gir

forskjell i effekter mellom grupper av individer, og *mekanistiske forklaringer* som går ut på å vise at en postulert årsak frambringer en effekt hos et bestemt individ (7). De to forklaringstypene forklarer ulike aspekter ved det samme fenomenet, og kan derfor ikke løsrives fra hverandre. Ekspertene vil likevel ofte vektlegge den ene typen forklaring mer enn den andre, og ulike eksperter vil derved kunne gi ulike svar på spørsmålet om en skade hos en bestemt person kan tilskrives vaksinasjon eller om skaden må tilskrives andre årsaker.

Utfordringen ekspertene står overfor når de skal vurdere om en vaksine er årsak til en vaksineskade eller ikke, er knyttet til det eldgamle filosofiske problemet med å forstå relasjonen mellom den ene og de mange – mellom det universelle og det individuelle. Det var dette dilemmaet Ludwig Wittgenstein viste til da han uttrykte at forskere i sin “streben etter det generelle” antar en “foraktende holdning overfor enkeltindividet” (8). Å vektlegge funn fra statistiske undersøkelser – for eksempel at det ikke finnes flere med sykdom i en vaksinert gruppe enn i en uvaksinert gruppe – framhever nettopp det generelle på bekostning av enkeltindividet. Wittgensteins «forakt» viser til at selv om statistikken tilsier at det ikke er forskjell mellom gruppene, vil det likevel kunne forekomme vaksineskadde enkeltpersoner i vaksinegruppen. Dette fordi resultater fra statistiske analyser av gruppeforskjeller er beheftet med usikkerhet og derfor mangler troverdighet når resultatet brukes for å si noe om enkeltindividet. Statistiske undersøkelser er imidlertid velegnete til å si noe om «det generelle» – å finne ut om en vaksineskade forekommer sjelden eller hyppig etter vaksinasjon.

Relasjonen mellom det universelle og det individuelle har også et pragmatisk aspekt. Det er langt enklere å undersøke grupper av individer dersom man allerede har gode sykdomsregistre som gruppene kan kobles opp mot, enn å gjennomføre laboratorieundersøkelser av enkeltindivider for å finne ut om en bestemt vaksine mekanistisk frambringer sykdommen. Derfor gjennomfører folkehelsemyndighetene utelukkende statistiske undersøkelser – ikke mekanistiske studier – når pasientorganisasjoner eller massemedier stiller spørsmål ved om en vaksine gir økt forekomst av bivirkninger.

Resultater fra mekanistiske og statistiske undersøkelser burde virke gjensidig bestyrkende ved utredning av et fenomen, men slik er det ikke nødvendigvis. Det kan finnes mekanistiske årsakssammenhenger på individnivå som ikke lar seg reproducere på statistisk nivå, for eksempel ved sjeldne skader med bare en eller få realiseringer. Og motsvarende – det er mulig å finne en statistisk sammenheng som ikke lar seg forklare på individnivå, for eksempel dersom skademekanismer ikke kan sannsynliggjøres.

For at statistiske årsaksforklaringer av sykdom skal være troverdige, kreves at tilstanden som søkes forklart er tydelig definert. For sykdomstilstander uten klar identitet og entydig avgrensning mot andre sykdomstilstander, er den statistiske framgangsmåten mindre egnet til å avklare årsak. For eksempel er symptomer som fatigue, smerte, hjernetåke, hodepine, kognitive plager og muskelplager, vanlige i befolkningen og gir betydelige plager og funksjonssvikt til mange. Dersom forskeren sammenligner disse symptomene mellom en gruppe vaksinerte og en gruppe uvaksinerte individer, vil det nødvendigvis vises høy forekomst av symptomene i begge grupper. Ved det vil et enkeltindivids bivirkninger etter vaksinasjon kunne maskeres av en «støy» fra tilsvarende symptomer i den uvaksinerte gruppen.

Som følge av mangel på kunnskap om vaksineskaders mekanistiske natur, blir vaksineskader ofte (bort)forklart som psykisk betinget. For eksempel sier Shabu og Nishtala (9) dette om innrapporterte bivirkninger som faller inn under kategorien «Generelle og systemiske sykdommer»: «Det er avgjørende å vurdere psykologiske faktorer som kan bidra til disse rapportene». Det er vanskelig å være uenig i en slik betraktning, det er knapt noen forskere som i dag vil påstå at psyke og soma er uavhengige størrelser. At psykiske faktorer kan gi somatiske plager, er ukontroversielt. Og likeså er det ukontroversielt at somatiske sykdomsprosesser kan gi psykiske plager. Utfordringen for den som utreder vaksineskader, er å finne ut hva som er årsak og hva som er virkning.

For å komme nærmere en utløsende årsak for uklart avgrensede sykdommer – ofte betegnet som *syndromer* fordi de uttrykker en «sekkebetegnelse» for sykdomstegn og symptomer som ofte opptrer sammen, har mange forskere tatt til orde for å differensiere innholdet i «sekken». De ønsker å finne fram til undergrupper som har en mer entydig framtoning og som dermed trolig har mer til felles m.t.p. utløsende årsak enn de andre tilstandene i «sekken». Forskere som antar denne tilnærmingen betegnes *splitters*. De adskilles fra *lumpers* som tvert imot mener at syndromet har mer til felles enn hva som møter øyet, og at det må studeres som et samlet hele til tross for ulikheter i «sekken» (10).

For helseplager forbundet med fatigue, hjernetåke, hodepine, kognitive plager og muskelsmerter tilkommet etter vaksinasjon, vil trolig en lumpers-strategi kunne gi best utbytte. Dette fordi symptomene trolig er uttrykk for en felles underliggende sykdomsprosess knyttet til betennelsesaktivitet utgående fra det medfødte immunsystemet.

2. Statistiske betraktninger knyttet til Covid-19 vaksinenes bivirkningspotensial

I forkant av massevaksinasjonen mot Covid-19 ble det gjort grundige randomiserte kontrollerte undersøkelser av de tre vaksinenes beskyttende effekt og bivirkningsprofil. Konklusjonen for Moderna-vaksinen – etter at ca. 15 000 personer fikk vaksine og like mange fikk placebo – ble for eksempel at vaksinen ga god beskyttelse mot alvorlig sykdom, og at bivirkningene var neglisjerbare – «Bortsett fra forbigående lokale og systemiske reaksjoner, ble det ikke identifisert sikkerhetsfare» (11). De vanligste av de forbigående plagene var hodepine, utmattelse, muskelsmerter, kuldefølelse og feber – altså plager som hyppig framkommer etter stimulering av det medfødte immunsystemet.

Omtrent alle som hadde fått placebo-injeksjoner i Pfizer-, Moderna- og AstraZeneca-utprøvingene fikk etter hvert vaksine, og med det ble placebogrupper sterkt redusert. Med placebogruppens forsvinning forsvant også muligheten for å studere langtidsbivirkninger av vaksinen på en vitenskapelig rigid måte (12).

Under den påfølgende massevaksinasjonen ble det derfor nødvendig å åpne opp for innmelding av bivirkninger til helsemyndighetene for i) å utforske forekomst av langtidsbivirkninger som vedvarte ut over et par måneder, og ii) for å fange opp kort- og langtidsbivirkninger som forekommer sjeldnere enn hos 1 av 15 000. Det ble da funnet assosiasjoner til sjeldne komplikasjoner som anafylaksi, trombose og trombocytopeni (AstraZeneca), og Guillain-Barré syndrom, myokarditt og perikarditt for mRNA-vaksinene Pfizer og Moderna (9, 11, 13). Funnene fra disse rapportene viser at enkeltindivider kan

rammes av bivirkninger, men viser likevel at vaksinerne er overveiende trygge på befolkningsnivå.

I motsetning til hva som er tilfelle for kontrollerte studier, vil innrapportering av bivirkninger fra pasienter og helsepersonell kunne gi misvisende resultat fordi data som meldes inn ofte har lav kvalitet:

1. En stor utfordring knyttet til innmelding av bivirkninger, er **feilrapportering**. På den ene siden vil det kunne meldes inn mange sykdomsutfall som ikke skyldes vaksinen fordi symptomene sammenfaller med vaksinasjonen i tid, og på den andre siden vil mange som får vaksineskader kunne unnlate å melde seg skadd, enten fordi de ikke kjenner til meldesystemet eller fordi ikke alle som får en bivirkning oppfatter at det er en bivirkning de har fått.
2. For at en bivirkning skal kunne identifiseres ved statistiske undersøkelser, må den i tillegg være innordnet i en **kategori**. Og denne kategorien må være påtenkt som en mulig skade forårsaket av en vaksine. Betydningen av dette kom tydelig fram etter massevaksinasjonen med Pandemrix mot svineinfluensa i 2009: Fordi narkolepsi ikke var påtenkt som vaksineskadekategori før 2009, ble narkolepsi-skadene etter svineinfluensavaksinasjonen ikke oppdaget av overvåkningssystemene. Skaden ble først erkjent etter at en finsk lege, som fulgte opp narkolepsi-pasienter klinisk, observerte en urovekkende økning av narkolepsi i tiden etter massevaksinasjonen. Legen tenkte på muligheten, og begynte å undersøke sammenhengen på selvstendig grunnlag.
3. Ikke-kategoriserte sykdommer er vanskelig å utrede statistisk fordi de ofte er rubrisert ved en «sekkebetegnelse». Eksempler på dette er kategorien «generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet» (14), «systemiske bivirkninger» (9, 13), og «generelle sykdommer og injeksjonssted betingelser» (11). I slike «sekker» vil det finnes sykdommer av mange typer, og «sekken» blir dermed mindre egnet som utgangspunkt for videre undersøkelse.

Ved rapportering av bivirkninger, er helsemyndighetene særlig opptatt av alvorlige bivirkninger med invalidiserende eller dødelig forløp. Og derfor følges sykdommer i hjerte, lunger og nervesystem spesielt godt opp. Så langt jeg har funnet, er de statistiske undersøkelsene som er gjort m.t.p. bivirkninger av Covid-19 vaksinerne hovedsakelig blitt utført for å kartlegge denne typen sykdommer.

For uklare sykdomstilstander som angitt under punkt 3, foreligger nå en dansk statistisk undersøkelse fra 2024 der selvrappporterende pasienter vaksinert med enten Pfizer, Moderna eller AstraZeneca vaksinerne ble fulgt over tid (15). Seks uker etter vaksinasjon ble det funnet høyere risiko for fysisk utmattelse, feber, frysninger og muskel/ledd-smerter blant vaksinerte enn blant uvaksinerte. Forskjellen i risiko forklarte forfatterne med at vaksinerte hadde en vedvarende betennelsesrespons («reactogenicity to COVID-19 vaccines») som «typically occurs within the first few days of receipt». De forklarer imidlertid ikke hvorfor responsen hos enkelte vaksinerte vedvarte så pass lenge uten å bli nedregulert som forventet. Forskerne fant også en forskjell 26 uker etter vaksinasjon, men tilskriver dette en «undetected SARS-CoV-2-infection». Hvorfor de tilskriver de vedvarende bivirkningene en ikke-oppdaget Covid-19 infeksjon i en periode da testkapasiteten for SARS-CoV-2 var svært god og

testpresset høyt, står uforklart og utsagnet kan dermed ikke vektlegges som faktum. Konklusjonen fra denne studien – som har vurdert nærmere 35 000 vaksinerte personer – er at det foreligger en noe forøkt risiko for utvikling av fysiske, kognitive og utmattelsesrelaterte symptomer hos personer som er blitt vaksinert mot SARS-CoV-2 sammenlignet med uvaksinerte.

3. Mekanistiske betraktninger knyttet til Covid-19-vaksinenes bivirkningspotensial

Det er overbevisende dokumentert – også i Norge – at Covid-19-vaksiner kan gi «generelle symptomer og reaksjoner» som vedvarer opp til et par dager etter vaksinasjon (16). Slike helseplager er uttrykk for at vaksinen fungerer som den skal ved å stimulere det medfødte immunsystemet.

Stimulering av det medfødte og det adaptive immunsystemet vedvarer vanligvis til stimulus – det vil si smittestoff eller vaksine – er eliminert. Av ulike og som regel uavklarte grunner, vil enkelte personer oppleve en immunaktivering som ikke går tilbake etter at stimulus er eliminert. De kan dermed sies å reagere *atypisk* på stimulus.

Generelt gjelder at *atypiske reaksjoner* er krevende å utrede mekanistisk. For eksempel har det gjennom flere tiår vært kjent at rundt 10% av pasienter med verifisert borrelia-sykdom får langtids plager i form av hodepine, utmattelse og muskelsmerter, og det selv om de er blitt adekvat behandlet med antibiotika slik at borrelia-bakterien er blitt eliminert. Nylig kom en rapport som antyder en forklaring på dette fenomenet. Rapporten kunne vise at de som blir friske etter antibiotikabehandling får nedregulert immunresponsen etter fjerning av borrelia-bakterien, mens de få som forblir syke etter vellykket antibiotika-behandling har en vedvarende betennelsesreaksjon i kroppen som ikke går tilbake. Det var særlig IFN α som var forhøyet hos disse pasientene (17). Vi vet dermed at langtidssykdom etter borreliose trolig skyldes at nedreguleringen av den medfødte immunresponsen er mangelfull. Men hvorfor nedreguleringen av immunresponsen er mangelfull, er fortsatt uavklart.

En utilstrekkelig nedregulering av betennelsesreaksjoner vil også kunne gjøre seg gjeldende etter vaksinasjon. Til støtte for denne betraktningen foreligger data fra undersøkelser utført på selvrappporter fra helsepersonell som har fått Covid-19-vaksine. I én slik studie gikk de aller fleste bivirkningene (84,9%) tilbake innen tre dager, mens 12 av 413 personer som hadde fått mRNA vaksine hadde symptomer som varte mer enn 1 uke og 1 av 413 personer fikk symptomer som varte mer enn 1 mnd. For AstraZeneca-vaksinen var det 12 av 115 personer som hadde symptomer som varte mer enn en uke, men ingen hadde symptomer over en mnd. (18). En tilsvarende tsjekkisk studie fant at 24 personer av 814 hadde sykdom ut over en uke etter mRNA-vaksinasjon og at 11 hadde sykdom ut over 1 mnd. (19). Som følge slike og andre undersøkelser foreslo Scholkmann og May å innføre en ny betegnelse – *post-COVID-19 vaksinasjons syndrom* (20) – for å forklare og gi navn til helseplagene.

En senere studie (21) har forsøkt å gi en nærmere klinisk beskrivelse av post-COVID-19-vaksinasjonssyndromet. 241 personer med selvrapporterte post-COVID-19-vaksinasjonsplager – inklusive intoleranse for anstrengelse, *fatigue*, nummenhet, søvnvansker, *muskelsmerter*, *hjernehåke*, *hodepine* og nevropati – ble undersøkt. Data viser at symptomene begynte kort tid etter vaksinasjon og at de for mange individer vedvarte ett år eller mer. Studien kunne ikke si noe om årsak, men forfatterne konkluderte med en tidsmessig

sammenheng til vaksinasjon i og med at symptomene oppsto 1-18 dager etter vaksinasjon. Pasientene hadde ikke andre diagnoser som kunne forklare symptomene.

En annen studie undersøkte den medfødte immunresponsen til 50 pasienter som fikk SARS-CoV-2 vaksiner (inklusive Moderna, Pfizer og AstraZeneca) og som erfarte systemiske bivirkninger som vedvarte i mer enn 1 mnd. etter vaksinasjon (22). Tid fra vaksinasjon til undersøkelse var mellom 38 og 245 dager, og de dominerende symptomene hos de undersøkte var *fatigue*, nervesmerter, *hjernehåke* og *hodepine*. Det ble funnet økte konsentrasjoner av betennelsesmarkører blant de syke i forhold til friske vaksinerte og uvaksinerte personer, tydende på at immunreaksjonen ikke ble nedjustert hos disse pasientene. I studien ble det ikke analysert for IFN α , mens IL6 ble funnet forhøyet. IL6 ble også funnet vedvarende forhøyet i en annen studie som undersøkte for betennelsesrelaterte markører hos pasienter med vaksinasjonsutløst *fatigue* (5), og til sammen antyder de to publikasjonene at vedvarende betennelse er et fellestrekk hos pasienter med post-COVID-19 vaksinasjons syndrom.

Felles for de tre Covid-19 vaksinene fra Moderna, Pfizer og AstraZeneca, er at de tilfører kroppen spike-protein fra SARS-CoV-2-virusets overflate. Spike-proteinet er vist å kunne virke som et giftstoff i kroppen, og sykdommen spike-proteinet gir opphav til er foreslått betegnet «spikopati» (23). Det er mulig at «spikopati» har felles opphav med long-covid – sykdommen som oppstår hos enkelte etter smitte med viruset. Relasjonen mellom de to tilstandene er imidlertid uavklart, da det også viser seg at vaksinasjon mot Covid-19 – som tilfører kroppen spike-proteiner – kan beskytte mot long-Covid (24).

De tre tilstandene kalt *spikopati*, *post-COVID-19-vaksinasjons-syndrom* og *long-Covid* har flere fellestrekk i relasjon til pasientenes symptomer. Tilstandene har også biologiske fellestrekk ved at de alle kjennetegnes ved betennelsesreaksjoner. Tilstandene er definert gjennom symptomer og relasjonelt i forhold til utløsende stimulus (smitte/vaksine), men det foreligger ikke en sikker mekanistisk sammenheng mellom stimulus og sykdomsrespons. Om de tre tilstandene i bunn og grunn uttrykker den samme tilstanden er plausibelt, men endelig avklaring krever mer forskning.

Subjektivitet

Betydningen av enkeltindividets særegne status – og derved også av Wittgensteins utsagn om at vitenskapen antar en «foraktende holdning overfor enkeltindividet» – blir tydeliggjort ved utforskning av enkeltindividets *subjektivitet* – et fenomen som tilkjenner at noen eller noe har et perspektiv på tilværelsen (25). Subjektivitet skaper til dels uoverkommelige utfordringer for forskeren som ønsker å utrede årsaker til en persons vaksineskade fordi det ikke gis vitenskapelige metoder som tillater forskeren å analysere immunsystemets subjektivitet slik denne ter seg fra immunsystemets ståsted. Og derfor blir subjektets perspektiv – hvordan den enkeltes immunsystem skiller mellom farlige og ufarlige mikrober, hvorfor immunsystemet reagerer som det gjør på vaksiner, eller hvorfor noen blir syke og andre ikke – ofte utilgjengelig for forskeren.

At forskerens eksklusjon fra subjektivitetens domene er uomgjengelig, er et anerkjent og uomtvistelig premiss ved vitenskapelige undersøkelser. Så i stedet for å utarbeide stadig nye metoder for å fange subjektiviteten, har vitenskapen funnet det nødvendig å gjøre det motsatte – å utarbeide metodiske forordninger som i størst mulig grad nøytraliserer subjektivitetens

innvirkning på forskningsresultatet. Disse forordningene kommer ekstra tydelig fram ved oppsett av randomiserte kontrollerte studier. Forskningsdesignet brukes av forskere som ønsker å undersøke om en intervensjon – for eksempel det å gi en vaksine, har innvirkning på en utfallsvariabel – forebygging av en sykdom. Særlig er designet egnet for forhold hvor det er grunn til å anta at forsøkspersonens eller forskerens subjektive vurderinger kan få innvirkning på forskningsresultatet.

Dersom en forsker for eksempel ønsker å finne ut om en nyutviklet vaksine gir beskyttelse mot framtidig sykdom, vil forskeren kunne gjennomføre en randomisert kontrollert studie ved først å invitere et nøye kalkulert antall forsøkspersoner til å delta, og derpå tilby halvparten vaksine og den andre halvparten narrevaksine. For at deltakerne i behandlingsgruppen og kontrollgruppen ikke skal bli systematisk ulike for parametere som livsstil, kjønn, alder og subjektive forventninger, blir gruppeplasseringen avgjort ved loddtrekking – derav betegnelsen randomisering. Og for at forsøkspersonene og forskeren ikke skal kunne påvirke resultatene gjennom egne subjektivt pregede preferanser, blir forsøkspersonene og forskeren blindet for hvilken gruppe den enkelte hører til i.

Forskningsdesignet er velegnet for å nøytralisere subjektivitetens innvirkning på det gruppebaserte forskningsresultatet, men gir samtidig avkall på informasjon om enkeltindividets subjektivistisk pregede responsdisposisjoner. Og dermed gis også avkall på muligheten til å forklare hvorfor immunsystemet unnlot å respondere som forventet. Det beste svaret forskeren kan gi på spørsmål om hvorfor det ble slik, er at mangelen skyldes «noe» med den enkeltes immunsystem.

Å angi hva dette «noe» er, er vanskelig all den tid det subjektive perspektivet det er snakk om har utviklet seg fra relasjoner til «fremmed» fra unnfangelen av. Relasjonene det er snakk om, er slike som utvikles i lærende systemer når to eller flere biologiske enheter møtes og interagerer over tid, slik at enhetenes egenskaper tilpasses og endres i forhold til hverandre. Mekanismene kan knyttes til den enkeltes arvestoff, og betegnes epigenetiske når erfaringene endrer måten genene aktiveres på, og genetiske når de vedrører mutasjoner i hvite blodcellers arvestoff.

Når for eksempel et virus trenger inn i en organisme og gir en infeksjon, vil både smittestoffet og organismen respondere på hverandre og endres over tid. Organismens immunsystem vil tilpasse seg smittestoffet ved å danne celler og molekyler som kan reagere med og eliminere smittestoffet, mens smittestoffets strukturer vil endres som en konsekvens av immunsystemets aktivitet. For tilfeller der smittestoffet elimineres fra kroppen, vil kroppens immunsystem være annerledes enn det var før smittestoffets inntreden. Det vil være annerledes ved at det har dannet en relasjon til det fraværende smittestoffet, et fenomen som i immunologisk fagterminologi betegnes som immunologisk hukommelse. Relasjonen ligger latent i immunsystemets cellulære og molekylære strukturer og vil kunne reaktiveres ved et senere møte mellom kroppen og smittestoffet.

At relasjoner har betydning for lærende systemers responsdisposisjoner, kommer tydelig fram fra undersøkelser av eneggete tvillingers respons på smitte. Eneggete tvillinger er født med identiske immunresponsgener og immunresponsmolekyler, og forskjeller i responsdisposisjon mellom dem vil derfor måtte forklares subjektivistisk – ved den enkelte tvillings

immunsystem og dets perspektiv på de mikrobielle omgivelsene. Dette perspektivet opparbeides fra erfaringer gjort med ulike typer smittestoff gjennom livsløpet og perspektivet vil derfor kunne bli svært ulikt dersom tvillingene utsettes for ulike typer smittestoff gjennom sine respektive livsløp (26). Så ulikt vil det kunne bli at den ene av tvillingene knapt vil kjenne seg syk etter en infeksjon, mens den andre tvillingen vil kunne bli alvorlig syk og i verste fall dø. Av samme grunn vil den ene tvillingen kunne utvikle en god immunrespons etter vaksinasjon mens den andre tvillingen responderer svakere (26) – det hele kommer an på deres tidligere erfaringer med smittestoff og vaksiner. Nøyaktig hvordan og ved hvilke mekanismer tvillingenes forsvarsrespons reguleres ulikt, for eksempel hvorfor immunresponsen hos den ene gjør mer skade enn godt, er imidlertid lite klarlagt. Mangelen på kunnskap skyldes blant annet at forskere ikke på systematisk vis har undersøkt ulikheter i regulering av det medfødte immunsystemets betennelsesrespons (27). I tillegg kommer at våre begreper om og forståelse av betennelsesresponsen ennå ikke er ferdigutviklet og dessuten at en del av det vi i dag holder som kunnskap trolig må revideres (28).

Tidskriteriet

At årsaken må komme før virkningen er selvsagt. Men for spørsmål knyttet til hvor lang tid det tar å utvikle en senskade, gis ingen selvsagte svar.

Tidligere het det seg at kun skader som oppstod mellom 5 dager og 8 uker etter vaksinasjonen kunne regnes som betinget av vaksinen (29). Dette ble blant annet begrunnet med at det tar minst fem dager før det adaptive immunsystemets forsvarsreaksjon settes i gang. I tillegg vises det til de 42 dagene som typisk forløp mellom vaksinasjonstidspunkt og risiko for å utvikle Guillain-Barrés syndrom under en svineinfluensavaksinasjon i USA i 1976.

Disse «grensene» ble mindre absolutte etter at det ble påvist narkolepsiutvikling som følge av vaksinasjon mot svineinfluensa med vaksinen Pandemrix i 2009. Mens 12 av de vaksineskadde barna i Norge utviklet narkolepsi innen 6 uker etter vaksinasjon, utviklet 30 andre barn narkolepsi mellom 6 uker og 6 mnd. etter vaksinasjonen, og 11 barn fikk narkolepsi mellom 6 mnd. og 2 år etter vaksinasjonen (30). Disse funnene tyder på at vaksineskader kan oppstå både kort og lang tid etter vaksinasjon, noe som vanskeliggjør statistiske undersøkelser av vaksiners skadepotensial.

Jeg kjenner ikke til studier som har undersøkt hvorvidt det er en sammenheng mellom hvor kraftig en person reagerer på vaksinen kort tid etter vaksinasjon og eventuelle vaksineskader som tilkommer etter en måned eller mer. Men gitt subjektivitetens avgjørende innflytelse på den normale og patologiske immunresponsen, kan det antas at sammenhengen på enkeltindividnivå er svak. I så fall vil man ikke utfra en kraftig betennelsesreaksjon tidlig etter vaksinasjon kunne predikere at personen senere vil komme til å utvikle langtidsbivirkninger.

Oppsummerende svar på mandatet

Flere studier viser at personer vaksinert mot Covid-19 med vaksinerne fra AstraZeneca, Pfizer og Moderna, kan utvikle bivirkninger i form av fatigue, hjernetåke, hodepine, kognitive plager og muskelplager. Utviklingen av symptomer etter vaksinasjon – som skjer innenfor et tidsvindu som er forenlig med en årsak-virkning-sammenheng, kan forklares ved immunologiske mekanismer. Flere publikasjoner viser at plagene kan utløses ved at den vaksinerte danner en vedvarende betennelsesrespons som ikke nedreguleres. Jeg har ikke funnet data som tilsier at det er forskjeller mellom de tre vaksinernes evne til å utløse bivirkninger, noe som kan tyde på at vaksinernes evne til å utløse en vedvarende immunrespons er betinget av en interaksjon mellom vaksinerne og den vaksineskaddes subjektivt pregede immunologiske responsdisposisjon. Det gjenstår for vitenskapen å forklare hvorfor enkelte vaksinerte ikke nedregulerer immunresponsen og at de dermed utvikler langtidssykdom.

References

1. Müller F, Ulvestad E. Infeksjonsbeskyttelse. I: Medisinsk mikrobiologi. Rollag H, Müller F, Tønjum T (red.). Gyldendal, Oslo. 2019; 119-137.
2. Xie C, Yao R, Xia X. The advances of adjuvants in mRNA vaccines. *NPJ Vaccines*. 2023;8:162. doi: 10.1038/s41541-023-00760-5.
3. Jiang M, Väisänen E, Kolehmainen P, Huttunen M, Ylä-Herttuala S, Meri S, Österlund P, Julkunen I. COVID-19 adenovirus vector vaccine induces higher interferon and pro-inflammatory responses than mRNA vaccines in human PBMCs, macrophages and moDCs. *Vaccine* 2023;41:3813-3823. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.04.049.
4. Yeh LY, Chang CY, Chang R, Wei JC. COVID-19 vaccine triggers autoimmune disease? Possible mechanism and current evidence. *Int J Rheum Dis* 2024;27:e14963. doi: 10.1111/1756-185X.14963.
5. Semmler A, Mundorf AK, Kuechler AS, Schulze-Bosse K, Heidecke H, Schulze-Forster K, Schott M, Uhrberg M, Weinhold S, Lackner KJ, Pawlitzki M, Meuth SG, Boege F, Ruhrländer J. Chronic Fatigue and Dysautonomia following COVID-19 Vaccination Is Distinguished from Normal Vaccination Response by Altered Blood Markers. *Vaccines* 2023;11:1642. doi: 10.3390/vaccines11111642.
6. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384. doi: 10.1056/NEJMoa2104882.
7. Ulvestad E. Senskader etter vaksinasjon. *Tidsskr Nor Legeforen* 2021;141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0010.
8. Wittgenstein, L. (1960, s. 18). *The blue and brown books*. Harper & Row, New York
9. Shabu A, Nishtala PS. Analysis of the adverse events following the mRNA-1273 COVID-19 vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2023;22:801-812. [Analysis of the adverse events following the mRNA-1273 COVID-19 vaccine - PubMed \(nih.gov\)](#)
10. Bruusgaard, Natvig. [Uklare tilstander – felles mekanismer? | Tidsskrift for Den norske legeforening \(tidsskriftet.no\)](#) 2009;129:1481-3.
11. Baden LR et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-416. [Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine - PubMed \(nih.gov\)](#)
12. Rid, A.; Lipsitch, M.; Miller, F.G. The Ethics of Continuing Placebo in SARS-CoV-2 Vaccine Trials. *JAMA* 2021, 325, 219–220.
13. Urdaneta V, Esposito DB, Dharia P, Moraga MS, Anteyi K, Oduyebo-Omotosho T, Rossi M, Burton P, Vega JM, Dawson R, Straus W. Global Safety Assessment of Adverse Events of Special Interest Following 2 Years of Use and 772 Million Administered Doses of mRNA-1273. *Open Forum Infect Dis* 2024. [Global Safety Assessment of Adverse Events of Special Interest Following 2 Years of Use and 772 Million Administered Doses of mRNA-1273 - PubMed \(nih.gov\)](#)
14. Dhamanti I, Suwantika AA, Adlia A, Yamani LN, Yakub F. Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines: A Scoping Review of Observational Studies. *Int J Gen Med*. 2023;16:609-618. [Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines: A Scoping Review of Observational Studies - PubMed \(nih.gov\)](#)
15. O'Regan E, Svalgaard IB, Sørensen AIV, Spiliopoulos L, Bager P, Nielsen NM, Hansen JV, Koch A, Meder IK, Videbech P, Ethelberg S, Hviid A. A register and questionnaire study of long-

- term general health symptoms following SARS-CoV-2 vaccination in Denmark. *NPJ Vaccines* 2024;9:52. doi: 10.1038/s41541-024-00844-w.
16. Statens legemiddelverk. [20230925-rapport-over-meldte-bivirkninger-av-koronavaksine.pdf \(dmp.no\)](#)
 17. Hernández SA, Ogrinc K, Korva M, Kastrin A, Bogovič P, Rojko T, Kelley KW, Weis JJ, Strle F, Strle K. Association of Persistent Symptoms after Lyme Neuroborreliosis and Increased Levels of Interferon-alpha in Blood. *Emerg Infect Dis* 2023;29:1091-1101. [Association of Persistent Symptoms after Lyme Neuroborreliosis and Increased Levels of Interferon- \$\alpha\$ in Blood - PubMed \(nih.gov\)](#)
 18. Klugar M, Riad A, Mekhemar M, Conrad J, Buchbender M, Howaldt HP, Attia S. Side Effects of mRNA-Based and Viral Vector-Based COVID-19 Vaccines among German Healthcare Workers. *Biology (Basel)* 2021;10:752. [Side Effects of mRNA-Based and Viral Vector-Based COVID-19 Vaccines among German Healthcare Workers - PubMed \(nih.gov\)](#)
 19. Riad A, Pokorná A, Attia S, Klugarová J, Koščík M, Klugar M. Prevalence of COVID-19 Vaccine Side Effects among Healthcare Workers in the Czech Republic. *J Clin Med*. 2021;10:1428. [Prevalence of COVID-19 Vaccine Side Effects among Healthcare Workers in the Czech Republic - PubMed \(nih.gov\)](#)
 20. Scholkmann F, May CA. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, "long COVID") and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"): Similarities and differences. *Pathol Res Pract* 2023;246:154497. [COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome \(PACS, "long COVID"\) and post-COVID-19 vaccination syndrome \(PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"\): Similarities and differences - PubMed \(nih.gov\)](#)
 21. Krumholz HM, Wu Y, Sawano M, Shah R, Zhou T, Arun AS, Khosla P, Kaleem S, Vashist A, Bhattacharjee B, Ding Q, Lu Y, Caraballo C, Warner F, Huang C, Herrin J, Putrino D, Hertz D, Dressen B, Iwasaki A. Post-Vaccination Syndrome: A Descriptive Analysis of Reported Symptoms and Patient Experiences After Covid-19 Immunization. *medRxiv [Preprint]*. 2023. doi: 10.1101/2023.11.09.23298266.
 22. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, et al. SARS-CoV-2 S1 Protein Persistence in SARS-CoV-2 Negative Post-Vaccination Individuals with Long COVID/ PASC-Like Symptoms. *Research Square* 2022 (innsendt for publikasjon, ikke fagfelleurdert). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1844677/v1>
 23. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J. 'Spikeopathy': COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicines* 2023;11:2287. doi: 10.3390/biomedicines11082287.
 24. Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, Roel E, Burn E, Rathod-Mistry T, Kostka K, Man WY, Delmestri A, Nordeng HME, Uusküla A, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Jödicke AM. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. *Lancet Respir Med* 2024;12:225-236. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00414-9.
 25. Ulvestad, E. 2023. *Homo sapiens alienus*. Fagbokforlaget, Bergen.
 26. Brodin P, Jovic V, Gao T et al. 2015. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell* 160: 37-47.
 27. Medzhitov R. The spectrum of inflammatory responses. *Science* 2021;374:1070-1075.
 28. Medzhitov R, Iwasaki A. Exploring new perspectives in immunology. *Cell* 2024;187:2079-2094.

29. Jørstad RG, Kjønneksen L. Erstatning etter meningokokk B vaksineforsøket. Tidsskrift for Erstatningsrett 2008; 97-112.
30. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E et al. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. Sleep Med 2013; 14: 867-71. [Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A - PubMed \(nih.gov\)](#)

Elling Ulvestad

