

Ilona Czech

Kvaliteten til AstraZeneca-vaksinen - flere spørsmål enn svar

BI301305 Bacheloroppgave

Vurdering av kvaliteten til AstraZeneca-vaksinen ut ifra bivirkninger under de kliniske studiene og no

Bacheloroppgave i Bioingeniør

Veileder: Sahar Olsen

Mai 2021

Ilona Czech

Kvaliteten til AstraZeneca-vaksinen - flere spørsmål enn svar

BI301305 Bacheloroppgave

Vurdering av kvaliteten til AstraZeneca-vaksinen ut ifra bivirkninger under de kliniske studiene og no

Bacheloroppgave i Bioingeniør
Veileder: Sahar Olsen
Mai 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for naturvitenskap
Institutt for biologiske fag Ålesund



NTNU

Kunnskap for en bedre verden

SAMMENDRAG

Formålet med studien har vært å vurdere kvaliteten til AstraZeneca-vaksinen ut ifra resultatene og bivirkningene som ble rapportert under de kliniske studiene og bivirkningene som ble rapportert etter at vaksinen har blitt godkjent for administrering. Ved å se på dette vil man kunne forstå vaksineproduksjonen bedre og viktigheten rundt tidsbruket.

Resultatene fra datasøk har vist at AstraZeneca vaksinen har vært preget av stort hastverk. Funn fra ulike forskningskilder viser at resultatene fra de kliniske studiene har nådd de minste krava, med noen alvorlige tilfeller som ikke har blitt forsket rundt og begrunnet godt nok. Likevel har vaksinen blitt godkjent for administrering og dette har resultert i mange komplikasjoner senere. De varslede bivirkningene som produsenten har advart om har vist seg å opptre i mer alvorlig grad enn forventet, i tillegg til at tilfeller med blodpropp har blitt dokumentert. Dette har gitt store konsekvenser, for produsenten, i form av mistillit og skepsis. Det dårlige omdømme AstraZeneca vaksinen fikk, medførte stopp i administrering, men også navneendring av vaksinen fra AstraZeneca til Vaxzevria. Resultatene viser at hastverket i vaksineproduksjonen ikke har gitt de resultatene man trengte for å bekjempe SARS-CoV-2-pandemien, i tillegg til at flere blir mer og mer skeptiske til selve vaksinasjonen og velger å ikke delta i den. Per nå finnes det vaksiner som har gode resultat og blir dermed benyttet under vaksinasjonsprogram over hele verden, selv om AstraZeneca har blitt ekskludert. Datasøket rundt temaet begynte rett etter at vaksinasjonen med AstraZeneca stoppet, derfor er ikke resultatene like grundige som man forventet. For videre forskning anbefales det å gjennomføre samme type datasøk 6 måneder etter at vaksinen har blitt stanset, siden forskningen rundt de bekymringsfulle bivirkningene vil være mer utbredt og vil gi mer forklaringer på den dårlige kvaliteten til vaksinen.

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the quality of AstraZeneca-vaccine based on the results and adverse reactions reported during the clinical trials and adverse reactions reported after the vaccine has been approved for administration. By looking at this, one will be able to better understand vaccine production and the importance of time use.

The results from data searches have shown that the AstraZeneca-vaccine has been affected by great urgency. Findings from various research sources show that the results from the clinical studies have reached the minimum requirements, with some serious cases that have not been researched and justified well enough. Nevertheless, the vaccine has been approved for administration and this has resulted in many complications later. The reported side effects that the manufacturer has warned about have been shown to occur to a more serious degree than expected, in addition to cases of blood clots have been documented. This has had major consequences, for the manufacturer, in the form of mistrust and skepticism. The bad reputation of the AstraZeneca vaccine led to a halt in administration, but also a name change of the vaccine from AstraZeneca to Vaxzevria. The results show that the rush in vaccine production has not yielded the results needed to combat the SARS-CoV-2-pandemic, in addition to which more and more people are becoming more and more skeptical about the vaccination itself and choose not to participate in it. As of now, there are vaccines that have good results and are thus used under vaccination programs all over the world, even though AstraZeneca has been excluded. The data search on the topic began right after the vaccination with AstraZeneca stopped, so the results are not as thorough as expected. For further research, it is recommended to perform the same type of data search 6 months after the vaccine has been stopped, as research into the worrying side effects will be more widespread and will provide more explanations for the poor quality of the vaccine.

FORORD

Denne bacheloroppgaven skal markere slutten av 3 årig bioingeniørstudie ved NTNU Ålesund. Det er her man skal kunne gi forståelse for det man har lært gjennom de tre åra og kunne bruke det i oppgaven. Selve oppgaven omhandler et tema som er viktig for befolkningen, vaksine for SARS-CoV-2. Grunnen til at temaet ble valgt var fordi at det er veldig aktuelt og på begynnelsen av skriveprosessen visste man veldig lite om AstraZeneca-vaksinen. Fordypningen i emnet har gitt bedre forståelse for situasjonen man befinner seg i idag, og viktigheten av vaksine og dens kvalitet. Oppgaven vil kunne gi leseren et bedre bildet og forklaring på hvorfor AstraZeneca vaksinen har fått det omdømme det har fått. Siden temaet er så aktuelt og nytt har skriveprosessen vært utfordrende men veldig lærerikt. Med all ny informasjon som kommer hver dag har dette vært en pågående prosess hvor man lærte mye nytt hele tiden. Siden oppgaven hadde en tidsbegrensing har det vært vanskelig å kunne avslutte datasøket, da man får med seg ny informasjon enten man vil eller ikke, gjennom sosiale medier, venner eller media. Derfor har det vært viktig å sette en stopper for når man ikke oppsøkte ny informasjon lenger, slik at det ikke ble for mye informasjon å forholde seg til. Oppgaven ble skrevet av bare en person, og derfor har veiledningstimene med veileder Sahar Olsen vært utrolig viktige. Under hvert møte har veilederen gitt gode tilbakemeldinger på hva som kunne forbedres, men også hva som var bra, som dermed gjorde prosessen enklere. Derfor vil jeg takke Sahar Olsen for veldig god veiledning og støtte gjennom hele prosessen.

Innholdsfortegnelse

INNLEDNING	1
2.TEORI	2
2.1 SARS-CoV-2	2
2.1.1 Virusets egenskaper	2
2.1.2 Sykdomsforløp	3
2.1.3 Diagnostikk	4
2.1.4 Forebygging	5
2.2 VAKSINEPRODUKSJON	6
2.2.1 Vaksine	6
2.2.2 Viral-vektor ikke-replikerende vaksine	8
2.2.3 Produksjonsprosessen	8
2.2.4 Produksjonsprosessen for SARS-CoV-2-vaksiner	11
3.MATERIALER OG METODER	13
3.1 SØK VIA ORIA	13
3.2 SØK VIA GOOGLE SCHOLAR	14
4.RESULTATER	15
4.1 FUNN VIA ORIA	15
4.2 FUNN VIA GOOGLE SCHOLAR	17
5.DISKUSJON	19
5.1 DE KLINISKE STUDIER	19
5.2 VARSLEDE BIVIRKNINGER	21
5.3 UVENTEDE BIVIRKNINGER	23
6.KONKLUSJON	26
7.REFERANSER	28

INNLEDNING

Koronaviruset, SARS-CoV-2, har vært et tema nummer en over hele verden siden begynnelsen av 2020, og er ansvarlig for den pågående globale pandemien. Det mystiske viruset fikk sitt oppblomstring i den kinesiske byen Wuhan desember 2019 og januar 2020 hadde viruset begynt å spre seg raskt over hele Kina, med Wuhan som sitt episenter. (1) Viruset viste seg å være svært smittsomt, og overført fra menneske til menneske av luftbårne dråper og kontaktsmitte, ble det raskt spredd til resten av verden. Verdens Helseorganisasjon (WHO) kunngjorde den 11.03.2020 en pandemi, noe som medførte nedstenging i de fleste land, inkludert Norge, som stengte ned 12.03.2020. (2) Siden da har alle land bidratt til å få ned smitten og bekjempe viruset, enten ved hjelp av smittetiltak eller ved hjelp av immunisering av folk med vaksiner. Med dette i bakhodet er oppgavens tema vurdering av kvaliteten på vaksiner som produseres for å bekjempe SARS-CoV-2. Siden vaksiner har fått en stor betydning for hvordan verden skal kunne leve videre med SARS-CoV-2, vil oppgaven vurdere kvaliteten til AstraZeneca-vaksinen ut ifra bivirkninger som ble rapportert under de kliniske studiene og de som har blitt rapportert til no. Er AstraZeneca-vaksinen god nok? AstraZeneca er ei viral-vektor ikke-replikerende vaksine og den har blitt produsert på et kort tidsperspektiv. Dette vil sette spørsmål rundt testingen og ikke minst bivirkninger som kan påvirke de mest sårbare gruppene i samfunnet. Diskusjonen om hvorvidt AstraZeneca er ei god vaksine vil basere seg på 10 fagartikler som forteller om selve utviklingen av vaksinen og hva slags bivirkninger samfunnet kjenner til i dag.

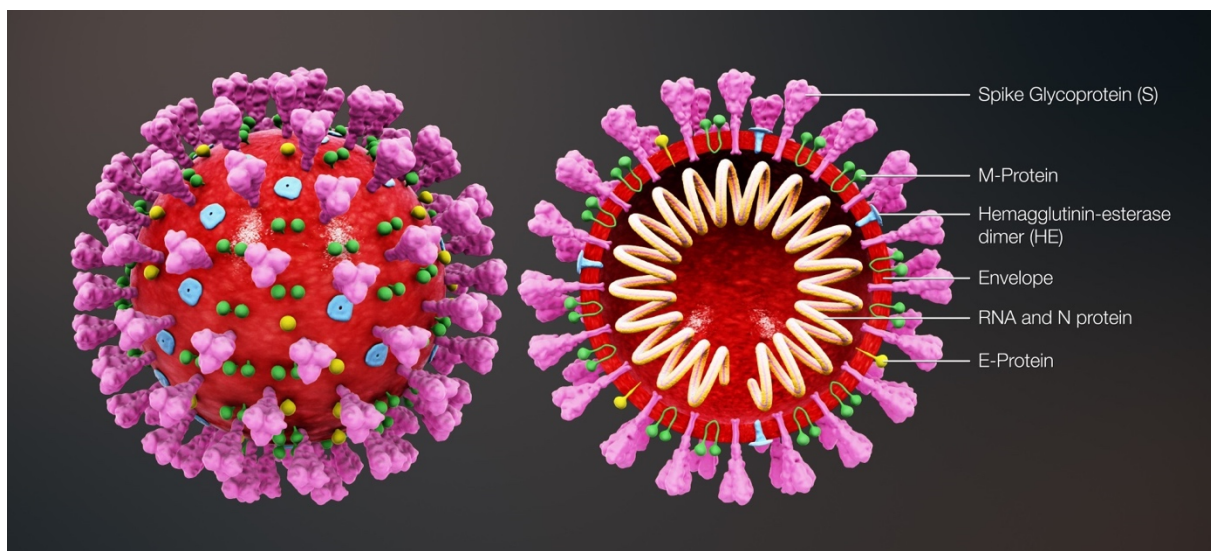
2.TEORI

2.1 SARS-CoV-2

For å kunne forstå viktigheten rundt kvaliteten til AstraZeneca er det viktig å rette søkelyset mot viruset som skal bekjempes, hvordan det fungerer og hvorfor det er så viktig for samfunnet å bekjempe det. SARS-CoV-2 har i løpet av kort tid påvirket samfunnet og hver enkel av oss, enten det er økonomisk eller helsemessig. Derfor vil teorien først gå i dybden på virusets egenskaper, sykdomsbildet, diagnostisering og forebygging.

2.1.1 Virusets egenskaper

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) er et virus som forårsaker alvorlig akutt respiratorisk sykdom. SARS-CoV-2 er det syvende kjente viruset fra coronavirusfamilien som smitter mennesker. Denne gruppen inkluderer også SARS-CoV-viruset, som forårsaket epidemien i 2002-2003, og MERS-CoV-viruset, først beskrevet i 2012. De gjenværende virusene i denne gruppen anses å være ansvarlig for milde infeksjoner i luftveiene hos mennesker og dyr. (3) SARS-CoV-2 er et konvoluttvirus med et genom bestående av positivstrenget RNA som inneholder 29 903 nukleotider, noe som gjør det til et av de største RNA-virusene. (4) Et karakteristisk trekk er virusets «krone», som er laget av glykoprotein S, som stikker ut på overflaten av viruset.



Figur 1: Bildet over strukturen til SARS-COV-2-viruset. (5)

S glykoproteinet, som danner «piggen» på overflaten av viruset, bestemmer gjenkjenningen av reseptorer på vertscelleoverflaten og penetrasjonen av viruset inn i de indre delene av

kroppen. SARS-CoV-2 viser vekst i epitelcellene som strekker seg mellom luftveiene og fordøyelsessystemet i reseptorer. Reseptoren som SARS-CoV-2-viruspartiklene bindes til, er angiotensinkonverterende enzym (ACE2), som er tilstede hos både mennesker og flaggermus. Enzymet regulerer blant annet blodtrykket ved å katalysere hydrolysen av angiotensin II til angiotensin. (6) Nyere forskning publisert i Antiviral Research antyder at SARS-CoV-2 også kan bruke andre reseptorer (integriner) for å feste seg til humane epitelceller. Dette skyldes den unike strukturen til S-glykoproteinet, som skiller seg fra lignende strukturer i andre koronavirus. En slik unik struktur av SARS-CoV-2 kan potensielt føre til økt patogenitet. Interessant nok er integrinilknytningsstrategien utbredt i andre humane virus som ikke er relatert til SARS-CoV-2, slik som rotavirus. (5, 6)

Den eksakte opprinnelsen til SARS-CoV-2-viruset er foreløpig ukjent, men likheten på 80% med SARS-CoV, som forårsaket sykdommen i 2002-2003, antyder at begge virusene sannsynligvis stammer fra det naturlige reservoaret til flaggermus. Det ser derfor ut til at det nye SARS-CoV-2-viruset er et zoonotisk virus, overført fra dyr til mennesker, som har utviklet seg og tilpasset den nye menneskelige verten. Gitt at virus med genetisk materiale lagret på RNA-tråder er mer variable enn DNA-virus, kan man forvente fremveksten av «nye virus». Man kan også observere variabilitet på eksempelet med SARS-CoV-2 selv, de kinesiske, europeiske og amerikanske klonene som skiller seg fra hverandre. Samlet sett er de «nye» patogenene i utgangspunktet svært virulente overfor den nye verten og blir «mildere» over tid. Derfor jo større hyppigheten av mutasjoner, dvs. jo mer variabel patogenet er, desto raskere kan man observere dempingen av virusets patogenitet. (7)

2.1.2 Sykdomsforløp

SARS-CoV-2 spres at luftbårne dråper når en infisert person hoster eller nyser, i likhet med overføring av f.eks influensavirus. Viruset kan også overføres når en person berører en overlate eller gjenstand som inneholder viruset, og deretter berører munnen, nesen eller øynene. Dette kalles kontaktsmitte. Man kan også bli smittet dersom man oppholder seg i samme rom over lengre periode, som en person som har SARS-CoV-2-viruset i seg. Da vil personen spre viruspartiklene ut i lufta i rommet som nestemann deretter puster inn. Denne smittemåten kalles for luftsmitte. (4) Etter en infeksjon med SARS-CoV-2 er det en periode med inkubasjon av viruset. Denne perioden varer fra 2 til 14 dager, men i gjennomsnitt kan de første symptomene vises etter omtrent 5 dager. I løpet av denne tiden kan den syke smitte

andre mennesker. Symptomer på ulik alvorlighetsgrad kan vises, og avhengig av pasientens tilstand kan sykdommen være mild eller til og med dødelig. Hvis infeksjonen er mild og pasienten reagerer godt på behandlingen, kan det ta omtrent 17 dager fra symptomene dukker opp til full bedring. Det som er viktig å huske på er at kroppen vil ha SARS-CoV-2-viruset i organismen i omtrent 6 måneder, uten at det smitter over til andre, og da vil man teste positivt selv om man nødvendigvis ikke har noen symptomer. (8) De viktigste symptomene på infeksjon er feber, hoste, kortpusthet og pustevansker. Vanligvis vises en lavgradig feber først. Muskelsvakhet og smerte kan dukke opp senere. Tap av lukt eller smak kan forekomme som et annet og veldig karakteristisk symptom. Andre symptomer som kan forekomme er hodepine, utmattelse, brystmerter og sår hals. Pasienter i den innledende fasen av sykdommen rapporterer også symptomer relatert til fordøyelsessystemet. Disse er hovedsakelig oppkast, diaré og kvalme. SARS-CoV-2 fører til lungebetennelse, men forløpet er veldig uvanlig. I noen tilfeller fører sykdommen til permanente endringer i lungene, akutt multippel organsvikt, septisk sjokk eller sepsis. I ekstreme tilfeller kan sykdommen til og med føre til at pasienten dør. (9)

2.1.3 Diagnostikk

I henhold til gjeldende WHO-anbefalinger, i diagnosen av SARS-CoV-2-infeksjoner, bruker man sanntids RT-PCR-metoden for å oppdage genetisk materiale av viruset i prøver tatt fra pasientens øvre eller nedre luftveier. Denne metoden er sensitiv og svært spesifikk på grunn av påvisning av SARS-CoV-2 spesifikke nukleinsyresekvenser. Teoretisk sett er det også mulig å oppdage virusfragmenter i de innsamlede prøvene ved bruk av merkede monoklonale antistoffer, som sett fra materialprosessering og analysetid, vil være raskere enn sanntids RT-PCR metoden. (10) Imidlertid tar utviklingen av slike tester tid og det tar også tid å standardisere metodikken. En annen tilnærming av diagnosen av infeksjoner er serologiske metoder. De baseres på påvisning av antistoffer som er spesifikke for virale proteiner i humant serum, som kroppen vår har produsert som svar på infeksjonen. Siden SARS-CoV-2 er en ny sykdom, er det ennå ikke nok data til å etablere standarder for tolkning av serologiske tester. I tillegg kan påvisning av antistoffer i det tidlige infeksjonsstadiet gi et negativt resultat på grunn av at kroppen ennå ikke har klart å produsere den passende mengden spesifikke antistoffer. (7) Nylig har man også begynt å bruke hurtig test som påviser antigener. Testen muliggjør rask og kvalitativ påvisning av SARS-CoV-2-antigenet i nese- eller nasopharyx prøver. Antigen-testen benyttes da resultatene oppnås raskere enn i forhold

til PCR-testen, ca.15 min i motsetning til flere timer etter foretatt prøvetaking. Testen oppdager virusspesifikke proteiner som dannes under replikasjonen, sammenlignet med PCR-tester, som tillater påvisning av virusgenetisk materiale i den testede prøven. (11)

2.1.4 Forebygging

Vaksinasjon er den primære metoden for å beskytte samfunnet mot smittsomme sykdommer. De er designet for å beskytte både mennesker som har blitt vaksinert og ikke vaksinert, takket være produksjonen av den såkalte «flokkimmuniteten». Flokkimmunitet oppstår når en stor andel av befolkningen har blitt vaksinert eller ved at en stor del av befolkningen har gjennomgått en infeksjon. Dette vil medføre at spredningen av viruspartiklene synker. (12)

For tiden finnes det flere typer vaksiner for å beskytte mot virus- og bakterieinfeksjoner. Det finnes vaksiner som er levende og inneholder mikroorganismer uten virulensfunksjoner. Den andre gruppen er vaksiner som inneholder drepte patogener og det finnes også rekombinante vaksiner, som inkluderer utvalgte elementer i mikroorganismen. Disse blir utviklet ved bruk av molekylærbiologiske metoder og blir produsert i form av rene proteiner av modellorganismer som f.eks. Escherichia coli eller gjær. De rekombinante vaksinene fremstilt på denne måten inneholder bare utvalgte patogenantigener som brukes til å immunisere pasienter. For tiden gjennomføres det veldig intensiv forskning over hele verden for å utvikle en effektiv og sikker vaksine mot SARS-CoV-2-viruset. (7)

Måten befolkningen kan bidra med å forebygge smitte er ved å følge tiltak som kan forhindre at sykdommen infiserer mennesker og at den sprer seg videre. Først og fremst bør reise innen landet og verden unngås, samt deltakelse i massearrangementer bør avlyses. Riktig hygiene er også viktig – hvor vask av hender til og med flere ganger om dagen er spesielt viktig da det kan bidra til å begrense virusets spredning. Det er også viktig å holde kontakten med andre mennesker til et minimum. Avstanden mellom mennesker bør være omtrent 1-2 meter for å minimere risikoen for infeksjon. Dersom man kjenner seg uvel og føler på noen symptomer for sykdommen er det viktig å holde seg hjemme, og evt. bestille en test slik at man kan få avklart fort om man er syk. (13)

På denne måten, håper myndigheten, at samfunnet skal kunne bekjempe viruset ilag, før man får på plass vaksineringsen av hele befolkningen. Til syvende og sist avhenger dette av befolkningen og hvordan situasjonen verden befinner seg i blir håndtert av hver og enkel.

Man kan se at noen er mer engasjerte enn andre, og flere vender seg mer og mer til situasjonen man er i og glemmer at man befinner seg i en pandemi som ikke ser ut til å stoppe med det første.

2.2 Vaksineproduksjon

Vaksineutvikling er vanligvis en lang og kompleks prosess som bruker å ta 10-15 år. I EU overvåkes vaksiner og andre legemidler av European Medicines Agency (EMA), og Verdens Helseorganisasjon (WHO) som gir anbefalinger for biologiske produkter om de kan brukes internasjonalt. Mange land har dermed vedtatt WHO-standarder for vaksineutviklingen. (14) Presset for utviklingen har vært utrolig stort for de fleste produsenter, da behovet har blitt enormt. Flere vaksineprodusenter har stort fokus på å utvikle ei vaksine for SARS-CoV-2 og kappløpet har egentlig startet helt fra når pandemien begynte. For å forstå presset og kvaliteten for SARS-CoV-2-vaksinene er det viktig å gå i dybden på hvordan vaksiner testes, hvordan vaksiner fungerer og hva de inneholder.

2.2.1 Vaksine

Hva er vaksine

Enkelt sagt er vaksine et biologisk preparat som inneholder en svekket eller inaktiv form av en mikroorganisme, antigener eller deres genetiske materiale. Formålet med vaksinen er å etterligne en naturlig infeksjon og føre til utvikling av immunitet som oppnås av kroppen under den første naturlige kontakten med en mikroorganisme i form av bakterie eller virus. Antigener som befinner seg i vaksinen kan være et molekyl laget av karbohydrater, protein, lipider eller nukleinsyrer. Antigener kan inaktiveres, det vil si drepes eller dempes, men likevel vil de være levende, uten noen patogene egenskaper. (15)

Antigenene i vaksinen er designet for å stimulere immunforsvaret og for å skape immunisering, også kalt ervervet immunitet, etter vaksinasjonen. Antigener stimulerer immunforsvaret til å lage antistoffer, men før det må immunforsvaret gjenkjenne antigenet som et fremmed molekyl. Når man for eksempel kommer i kontakt med et virus som kroppen har blitt vaksinert mot, vil immunforsvaret reagere raskere og mer effektivt. (16, 17) Vaksinasjon etterligner derfor en naturlig infeksjonssituasjon. Vaksiner kan deles opp i to grupper:

- Vaksiner som inneholder hele, men svekkede mikroorganismer. Disse vaksinene er preget av det faktum at immunresponsen er sterk etter en enkel dose. Effektiviteten av levende vaksiner skyldes mangedoblingen av mikroorganismer i menneskekroppen, som etterligner det naturlige løpet av en smittsom sykdom.
- Vaksiner som inneholder drepte mikroorganismer eller isolerte antigener. Immunresponsen forårsaket av denne typen vaksine er svakere, noe som igjen er relatert til behovet for å administrere en slik vaksine flere ganger. (15)

Innhold i vaksine

Den viktigste ingrediensen i enhver vaksine er den aktive ingrediensen (antigenet) som utløser en immunrespons. Antigenet kan være en liten del av den sykdomsfremkallende organismen, eller det kan være hele patogenet i en svekket eller inaktiv form. Konserveringsmidler må også inkluderes i vaksinen for å forhindre forurensning av vaksinen når hetteglasset åpnes (dersom den skal brukes til å vaksinere mer enn en person). Noen vaksiner er konserveringsfrie fordi de lagres i hetteglass med en enkelt dose. Det mest brukte konserveringsmidlet er 2-fenoksyetanol. Det har vært til stede i mange vaksiner i årevis – og det brukes i mange babypleieprodukter og har liten toksisitet hos mennesker. I tillegg brukes stabilisatorer som forhindrer kjemiske reaksjoner i vaksinen og hindrer at alle komponentene kleber seg til hetteglassets vegger. Stabilisatorer kan være sukker, aminosyrer, gelatin og proteiner. Det er også overflateaktive stoffer i vaksinen som holder alle ingrediensene i vaksinen blandet sammen. De forhindrer sedimentering og klumping av elementer som er i væskefasen. De brukes også ofte i matvarer som is krem. Noen vaksiner inneholder også hjelpestoffer som adjuvans. De forbedrer immunresponsen, noen ganger ved å holde vaksinen på injeksjonsstedet litt lenger eller ved å stimulere lokale immunceller. Adjuvansen kan være en liten mengde aluminiumsalt. Aluminium har ikke vist å forårsake noen langsiktige helseproblemer, og folk spiser det regelmessig sammen med mat og drikke. Hver vaksine inkluderer også et fortynningsmiddel, en væske som brukes til å fortynne vaksinen til riktig konsentrasjon like før bruk – ofte sterilt vann. (14, 16-18)

Det er mange forskjellige typer vaksiner, hvorav hver type er dannet for å forberede immunsystemet til kampen mot fremmede mikroorganismer. Når forskere skal fremstille vaksiner, tar de hensyn til hvordan immunsystemet responderer for mikroorganismen, hvem trenger å bli vaksinert og hva teknologi som egner seg best for fremstillingen. Basert på disse faktorene kan forskerne bestemme seg for hva slags type vaksine er enklest å produsere. (15)

Det er flere typer vaksiner man kan utvikle, men her skal fokuset være på viral-vektor ikke-replikerende vaksine.

2.2.2 Viral-vektor ikke-replikerende vaksine

Viral-vektor vaksiner bruker en modifisert versjon av et annet virus (vektor) for å levere viktige instruksjoner til cellene våre. Vaksinene skiller seg fra de fleste konvensjonelle vaksiner ved at de faktisk ikke inneholder antigener, men heller bruker kroppens egne celler til å produsere de. Tradisjonelt dyrkes virale vektorer i celler som er festet til et substrat, snarere enn i fritt flytende celler. Det som skjer er at en genetisk kode som koder for antigen, leveres av vektoren, til humane celler. Dette fører til at cellene infiseres og blir instruert til å lage store mengder antigen, som deretter vil utløse en immunrespons. Vaksinen vil da på denne måten etterligne det som skjer under naturlig infeksjon med visse patogener – spesielt virus. Denne responsen inkluderer antistoffproduserende B-celler, så vel som T-celler, som oppsøker og ødelegger infiserte celler. T-celler gjør dette ved å undersøke proteiner uttrykt på overflaten av cellene, og siden de har kjennskap til egne proteiner som «sine egne», vil de merke et fremmed protein og utløse en immunrespons mot cellen som bærer det, uten å være utsatt for sykdommen. (19)

Det er to hovedtyper av viral-vektorbaserte vaksiner, ikke-replikerende og replikerende. Ikke-replikerende vektorvaksiner kan ikke lage nye viruspartikler og de produserer bare vaksine-antigenet. Replikerende vektorvaksiner produserer også nye viruspartikler i cellene de infiserer, som deretter infiserer nye celler som vil danne vaksine-antigenet. (19) På grunn av deres allsidighet, enkel konstruksjon, rask masseproduksjon og induksjon av cellulære immunresponser direkte til målceller, har vaksinen vist seg å være verdifull i utviklingen av vaksiner for nye virusinfeksjoner. Ikke-replikerende viral-vektor-vaksiner har vist stor potensiale i både prekliniske og kliniske studier for hiv- og ebola-virusvaksiner, og blir derfor sett på som sikre og effektive vaksiner, som åpner nye veier innen vaksinologi. (20)

2.2.3 Produksjonsprosessen

Vaksineproduksjonen er en omfattende prosess som krever mange strenge retningslinjer som må følges opp av alle legemiddelprodusenter, da inkludert vaksineprodusentene.

Retningslinjene hjelper med å gi en standard for hvordan medisiner og legemiddel skal være i

Europa og i verden. Det første steget i vaksineproduksjonen er preklinisk forskning der laboratorieeksperimenter utføres. Laboratorietesting tar vanligvis 2-4 år. Etter å ha identifisert den forårsakende organismen til sykdommen, ser forskere etter antigener. Det kan være viruslignende partikler, svekkede virus eller bakterier, svekkede bakterietoksiner eller andre stoffer avledet fra patogener som kan utløse en immunrespons, det vil si utløse produksjonen av antistoffer i vertskroppen. (21)

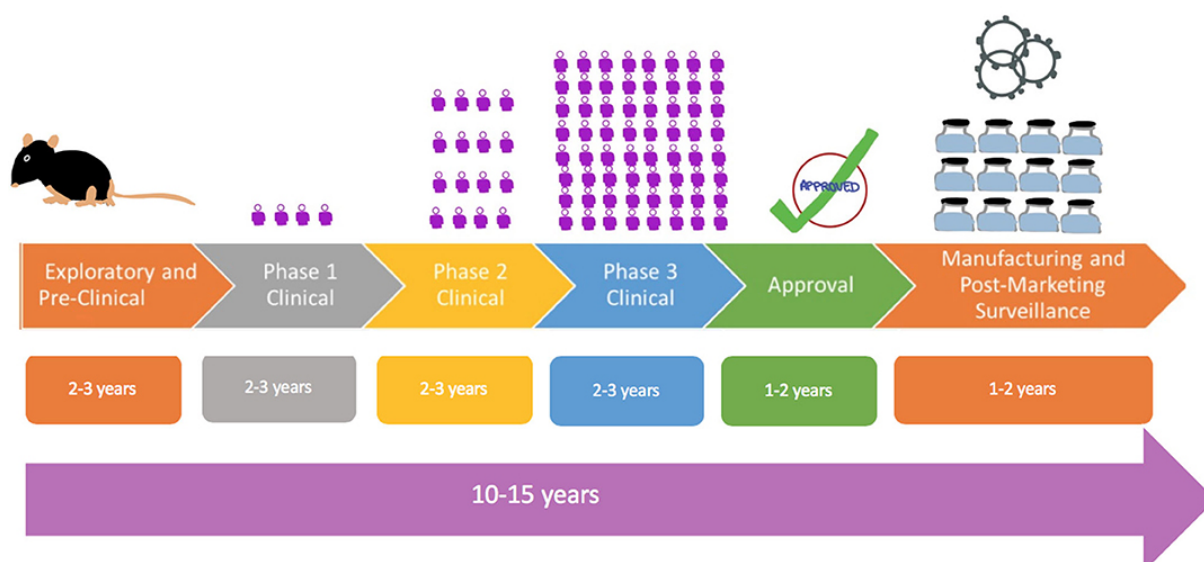
Deretter kommer preklinisk stadium med laboratorieforsøk og dyreforsøk. Denne forskningsfasen er designet for å forstå hvordan vaksinen fungerer og hvordan den virker inn på kroppen. Preklinisk forskning bruker vevs- eller cellekultursystemer og dyreforsøk. De utføres for å vurdere sikkerheten til vaksinen og dens immunogenisitet, det vil si evnen til å fremkalle en immunrespons. Fra disse studiene bestemmer forskere hvilke mobilresponser man kan forvente hos mennesker. Resultatene av studiene er også med på å bestemme en sikker startdose for neste forskningsfase, samt en sikker metode for administrering av vaksinen. På dette stadiet kan forskere også modifisere vaksinen for å gjøre den mer effektiv, eller gjennomføre dyreutfordringsstudier, noe som betyr at de vaksinerer dyrene og deretter prøver å infisere dem med målpatogenet. Mange vaksiner går aldri utover dette stadiet fordi de ikke fremkaller ønsket immunrespons. Prekliniske stadier varer ofte 1-2 år. (21)

Etter å ha bestått det prekliniske stadiet, sender farmasøytiske selskap en søknad om at vaksinen skal bli testet ut i tre kliniske stadier, på grunnlag av forskningsrapporter. Etter godkjenning av søknaden fra relevante institusjoner, blir vaksinen utsatt for tre stadier av testing, regulert av internasjonale retningslinjer. Hver fase må være vellykket for å gå videre til neste. Fase I blir omtalt som sikkerhetsstudien. Dette er det første forsøket på å vurdere sikkerhet, immunrespons og toleranse for forskjellige doser av vaksinen med en liten gruppe frivillige, vanligvis mellom 20-100 friske voksne og tar omtrent 2 år. Hvis vaksinen er beregnet på barn, tester forskerne først voksne og senker deretter forsøkspersonens alder. (22) Ved fase II undersøker man immunsystemets respons hos vaksinerte personer og finner den optimale dosen. Formålet med testene er å undersøke vaksinesikkerhet, immunogenisitet, foreslåtte doser, immuniseringsplan og administrasjonsmetode for vaksinen. Studiene kan vare over 2 år og kan dekke en gruppe på flere hundre mennesker, fra 100-300 frivillige, hvor noen mennesker kan være i fare for å utvikle sykdommen. Fase III skal gi en sluttevaluering av effekt og sikkerhet når det gjelder uønskede vaksineresaksjoner. Ett av målene med fase III er å evaluere sikkerheten til vaksiner i en stor gruppe mennesker. Effektiviteten av vaksinen

blir også testet, dvs. om vaksinen forhindrer sykdommen eller fører til produksjon av antistoffer. 10 000 eller flere frivillige deltar i denne studien, og dette kan vare i opptil 4 år. Alle studier er oppdelt i tre grupper, de randomiserte, kontrollerte og dobbeltblinde. Ved randomisert-gruppe er de frivillige tilfeldig tildelt til en placebokontroll eller eksperimentell gruppe. Ved den kontrollerte-gruppen bruker man vanligvis placebo og ved dobbeltblind-gruppen vet verken etterforskeren eller deltakerne hva personen får – stoffet eller placebo. Etter vellykket gjennomføring av fase III kan vaksinen registreres og markedsføres. (21, 23)

De oppnådde resultatene av kvalitets- og sikkerhetstester, samt resultatene av effektivitet, blir benyttet for detaljert evaluering i prosessen med vaksineregistrering hos EMA i EU. Selve godkjenningen kan ta 1-2 år og det er flere kriterier som blir kontrollert før vaksinen godkjennes. Det EMA ser på er kvaliteten på vaksinen, om den er ren og ikke inneholder stoffer som kan være giftige for organismen. I tillegg blir sikkerheten av vaksinen undersøkt, og da er det viktig at bivirkningene ikke er alvorlige eller uakseptable. Alle bivirkninger skal være dokumentert i de kliniske studiene, til og med de alvorlige. Da er det spesielt viktig at vaksineprodusentene følger opp disse personene før vaksinene godkjennes og ei god stund etter godkjenningen. Til slutt er effekten av vaksinen en viktig faktor, og der blir det sett på om vaksinen faktisk fungerer. For at ei vaksine skal kunne bli godkjent skal den ha en beskyttelse på minst 50 prosent mot sykdommen. (24)

Etter at vaksinen er godkjent, pågår fortsatt studier etter godkjenning. Fase IV er forskningen som farmasøytiske selskaper utfører etter at vaksinen er produsert. Produsenten kan fortsette å teste vaksinen for sikkerhet, effekt og annen potensiell bruk, i tillegg til at den er underlagt konstant tilsyn, også etter at den er introdusert i markedet. Samlet oversikt over de forskjellige fasene vises i figuren under. (21, 25, 26)

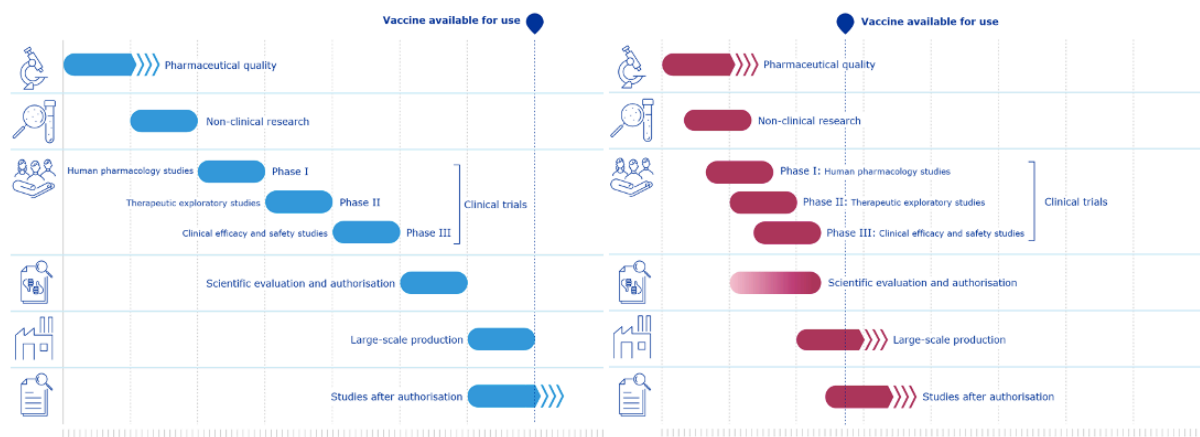


Figur 2: Oversikt over de forskjellige stegene i vaksineproduksjonen som forteller hva de heter, viser hva de innebærer og hvor lang tid de tar. De lilla symbolene representerer antall mennesker som er med på forsøk. (20)

Alle de prosessene skal bidra til at samfunnet bekjemper viruset og demper dens spredning, i tillegg til at befolkningen skal kunne stole på at vaksinen faktisk fungerer og ikke gir de uønskede bivirkningene.

2.2.4 Produksjonsprosessen for SARS-CoV-2-vaksiner

Utvikling og implementering av en SARS-CoV-2-vaksine er for tiden en av de største pandemiutfordringene i verden i dag. Produsenter over hele verden jobber med vaksinen, og flere vaksiner har allerede blitt godkjent for bruk. Flere og flere eksperter sier at for hastelse av å lage en vaksine mot viruset er ikke tilrådelig og kan ha alvorlige konsekvenser. Utviklingen har blitt komprimert i tid, hvor tidlig vitenskapelig forskning hjelper til med å få fart på utviklingen. I figuren under vil man kunne se vaksineproduksjonen slik den har vært før SARS-CoV-2, og hvordan vaksineproduksjonen har vært for SARS-CoV-2-viruset med fokus på tidsbruket. Underveis tilbyr EMA uformell konsultasjon med sin SARS-CoV-2 Task Force (ETF) og gir rask vitenskapelig rådgivning. I tillegg har vaksineprodusenter tatt i bruk etablerte produksjonssystemer som allerede er brukt for sikre og effektive vaksiner, for å kunne spare mer tid. Andre måter produsentene har redusert utviklingstiden på er ved å mobilisere flere mennesker inn i prosjektet og kombinere kliniske forsøksfaser eller gjennomføre noen studier parallelt der det er trygt å gjøre det. Noen velger å produsere vaksinen i stor skala før den blir godkjent, for å klare å distribuere doser raskt nok til å dekke etterspørselen når vaksinen blir godkjent. (25)



Figur 3: Vanlig vaksineproduksjon er markert med blått, og vaksineproduksjonen for SARS-CoV-2 er markert med rødt. Her vil man kunne se overlappingen, det var snakk om tidligere i avsnittet, av de forskjellige prosessene. (25)

Om tidspresset, som verden befinner seg i nå, har påvirket utviklingen og kvaliteten av AstraZeneca-vaksinen for SARS-CoV-2 vil bli diskutert videre i oppgaven.

3.MATERIALER OG METODER

Litteratursøket for denne oppgaven har basert seg på funn fra databasene Proquest og PubMed via Oria sin bibliotek. Oria er et digitalt bibliotek som tilbys av Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og gir tilgang til forskjellige databaser for alle studenter. Da teamet som teksten omhandler er såpass aktuell, vil forskningen rundt det også være begrenset. Derfor ble Google Scholar også brukt som ei kilde for fagartikler. Proquest og PubMed hadde et avansert søkemotor som kunne avgrense hva slags artikler man var på jakt etter, men i dette tilfellet ga det resultat, på 5 artikler. Etter flere forsøk på å finne god litteratur ble Google Scholar brukt. Dette er et søkemotor som ikke har muligheten til å avgrense søket like godt som f.eks PubMed, som medførte at alle artikler som inneholdt et valgt ord ble presentert, som medførte store antall funn som måtte vurderes godt. Ved bruk av denne metoden ble det funnet 5 artikler som var gode og relevante for oppgaven. Til sammen ble det funnet 10 artikler, som vil danne grunnlag for diskusjonen av temaet rundt AstraZeneca og dens kvalitet. Siden temaet er relevant og så nytt dukker stadig nyere forskning opp på de forskjellige databasene. Derfor ble det valgt å avslutte søket den 18.04.2021, slik at man kunne jobbe med det fagstoffet man hadde.

3.1 Søk via Oria

Databasen Biological Science Collection, også kalt Proquest, ble brukt som første søkemotor for denne oppgaven. Første søket ble gjennomført ved bruk av søkeordene «vaccine» og «astrazeneca». Begge ordene skulle befinne seg i sammendraget, derfor ble «abstract» valgt som ei avgrensning. I tillegg ble søket avgrenset til å bare inkludere tekster som var «schoolary journals», «full text», som har blitt fagfellevurdert altså «peer reviewed» og som ikke var eldre enn 3 år. Dette ga et resultat på 41 artikler pr. 09.04.2021. Deretter ble 12 tekster valgt videre ut ifra tittel, og der var kriteriene at den skulle inneholde ett av følgende ord; AstraZeneca, vaccine, approved, rollout, tested, safety, efficacy, immunogenicity, blood clots, side effects. Videre ble sammendraget lest på alle artikkelene og 3 artikler ble valgt som relevante for oppgaven, på bakgrunn av at de inneholdt mye informasjon som var nyttig. Flere ordkombinasjoner som f.eks «astrazeneca» og «side effects» eller «astrazeneca» og «adverse reaction», ble brukt for å finne flere artikler, men ingen av søka ga noen resultat, som kunne brukes i oppgaven.

Den andre databasen som ble brukt var PubMed, som er like avansert som Proquest med sine avgrensninger. Søkeordene som ble brukt her var «astrazeneca» og «vaccine», med avgrensninger for «journal article» og «full text». Dette ga et resultat på 29 artikler, hvorav 2 ble valgt for å være relevante for oppgaven. Mange av resultatene i dette søket hadde samme artikler som man kunne finne i søket i Proquest, og derfor ble ikke alle sammendraga lest her, da man allerede visste hva slags artikler som ikke var relevante. Både her ble andre ordkombinasjoner brukt for å finne flere artikler, uten hell.

3.2 Søk via Google Scholar

Siden søk via Oria i databasene Proquest og PubMed ga bare 5 artikler, som var relevante, måtte Google Scholar benyttes. Dette er et søkemotor som ikke gir like avanserte søk, og derfor er det vanskeligere å benytte seg av den for å finne riktig litteratur. For å gjøre det enkelt ble det brukt søkeord «astrazeneca» og «side effects» med avgrensning på 4 år, men likevel ga dette resultat på 17 500 artikler. 20 sider av resultatene ble gjennomgått, med fokus på tittel, som skulle inneholde ordene «strazeneca», «bloodclots», «suspension», «thromboembolism», «vaccination», «safety», «adverse effects» eller «side effects». Rundt 17 artikler ble vurdert som relevante for oppgaven og sammendraget på disse ble lest gjennom. Etter nøye vurdering ble 5 artikler valgt ut for viderearbeid, da de inneholdt mye god informasjon. Mange av artiklene var korte og kunne godt ha blitt inkludert i oppgaven, men fokuset under seleksjon var å finne artikler som inneholdt mye forskjellige fakta, slik at man ikke trengte å forholde seg til et stort antall artikler.

4.RESULTATER

De 10 artiklene, som ble valgt under litteratursøket, vil presenteres her med tittel, forfattere og en kort beskrivelse av hva de handler om. Resultatene vil deles inn i artikler som ble funnet via Oria og Google Scholar, hvor Oria sine funn vil presenteres først, etterfulgt av resultatene fra Google Scholar.

4.1 Funn via Oria

Artikkel 1: «Covid-19: WHO says rollout of AstraZeneca vaccine should continue, as Europe divides over safety» er skrevet av Mahase E., og er publisert hos BMJ, British medical Journal.

Artikkelen beskriver sammenhengen mellom vaksinasjonen med AstraZeneca-vaksinen og blodpropp som har blitt bekreftet til no. Den tar for seg hvordan Europa håndterte vaksinesuspensjonen av AstraZeneca og diskuterer rundt blodpropp-tilfellene og hvor stor tilknytning de kan ha til vaksinen. Det blir konkludert med at det ikke finnes bevis på at blodproppene oppstod av vaksinen, og viktigheten av å fortsette med vaksineringsen omtales her. Artikkelen baserer seg ikke på noe egen forskning, men på en samling av tidligere artikler. (27)

Artikkel 2: «Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK» er skrevet av Voysey M., Costa C., Madhi S. A., Shabir A., Weckx L., Folegatti P. M. et. al, og er publisert hos The Lancet.

Artikkelen beskriver sikkerheten og effektiviteten til AstraZeneca-vaksinen, ved å diskutere prosessene av produksjonen. Her blir de kliniske studiene, som ble gjennomført i UK, Brasil og Sør-Afrika, drøftet og vaksinenes sikkerhet og virkning blir diskutert. Artikkelen beskriver om vaksinenes egenskaper er gode nok til å kunne gi befolkningen immuniteten den trenger, og beskriver bivirkningene som normale og milde. I tillegg til milde bivirkninger som man kan forvente ved vaksineringsen, ble det rapportert tre tilfeller med tverrgående myelitt, som måtte gjennomgå grundig. Undersøkelsen av disse tilfeller fortsetter til dags dato, og kommer nok til å fortsette noen måneder til. (28)

Artikkel 3: «Covid-19: AstraZeneca vaccine is not linked to increased risk of blood clots, finds European Medicine Agency» er skrevet av Mahase E., og er publisert hos BMJ, British Medical Journal.

Artikkelen tar for seg teamet av blodpropp rundt AstraZeneca-vaksinen. Den diskuterer funn som har blitt gjort under forskningen og obduksjonene av pasientene som har dødd av blodproppene etter at de hadde fått AstraZeneca-vaksinen. Her diskuteres beslutningene European Medicine Agency har gjort om hvorvidt det er vaksinen som var årsaken. Resultatene fra forskningen forklarer at vaksinens egenskaper ikke øker risikoen for blodpropp, men er sikre og effektive mot SARS-CoV-2. (29)

Artikkel 4: «Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people» er skrevet av Soiza R. L., Scicluna C., Thomson E. C., og er publisert hos Age Ageing.

Artikkelen beskriver først og fremst det kliniske studiene og hva slags grupper som har blitt inkludert der. Resultatene har vært veldig gode for AstraZeneca, men minuset er antall eldre som har blitt inkludert i vaksinestudien. Teksten drøfter eldre sin rolle rundt vaksineproduksjonen og forklarer de negative aspektene med å ikke teste vaksiner på eldre mennesker. Siden vaksiner, i tilfelle med SARS-CoV-2, skal først gis ut til eldre, vil dens bivirkninger og effekt først ses når stort andel av eldre mennesker vaksineres med den. Denne problematikken blir videre diskutert i artikkelen. (30)

Artikkel 5: «A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19» er skrevet av Sharma O., Sultan A. A., Ding H., Triggler C. R., og er publisert hos Frontiers in Immunology.

Artikkelen handler om vaksineproduksjonen av AstraZeneca og andre vaksiner, og hvordan pandemien påvirker denne prosessen. Her forklares resultatene fra de kliniske studiene detaljert, i tillegg til SARS-CoV-2 egenskaper, og hvorfor vaksineproduksjonen skjer så raskt. Resultatene fra det I og II kliniske studiet dokumenterte bivirkninger som smerte og ømhet i stikkstedet, i tillegg til tretthet, hodepine og feber. Artikkelen drøfter også vaksinefordelingen i verden og hvordan tilliten til befolkningen påvirkes med tanke på bivirkningene som har blitt gjort funn på idag. (20)

4.2 Funn via Google Scholar

Artikkel 6: «How the Oxford-AstraZeneca covid-19 vaccine was made» er skrevet av Mahase E., og er publisert hos BMJ, British Medical Journal.

Artikkelen handler om AstraZeneca-vaksinen og SARS-CoV-2, og hvordan mutasjoner av viruset kan påvirke vaksinen. Det settes spesielt fokus på doseringen av vaksinen, og hva slags fordeler og ulemper dette har for befolkningen. Artikkelen beskriver også selve prosessen rundt oppstart av produksjonen og selve dokumenteringen av prosessen, hvor vanskelig det er med det presset produsentene befinner seg idag. (31)

Artikkel 7: «Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence?» er skrevet av Østergaard S. D., Schmidt M., Horvath-Puho E., Thomsen R. W., Sørensen H. T., og er publisert hos the Lancet.

Artikkelen tar for seg tematikken rundt tromboemboliske tilfeller for pasienter vaksinert med AstraZeneca. Fokuset av oppgaven er rundt forskningen på blodproppene i Danmark sin befolkning, og de tilfellene som oppstod der. Artikkelen poengterer at blodpropp oppstår hos mange mennesker hver dag, rundt om i verden, inkludert Danmark, og drøfter ut ifra det om vaksinen har noe sammenheng med dette. (32)

Artikkel 8: «AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets» er skrevet av European Medicines Agency, hvor den er også publisert.

Dette er ikke en forskningsartikkel, men en artikkel som beskriver alle de mulige bivirkningene som finnes for AstraZeneca-vaksinen. Artikkelen forklarer hvorfor AstraZeneca ble godkjent som vaksine, og hvorfor den fortsatt blir sett på som et godt legemiddel. EMA konkluderer med at blodproppene burde oppføres som veldig sjeldne bivirkninger for AstraZeneca. (33)

Artikkel 9: «Side effect worry grows for AstraZeneca vaccine» er skrevet av Vogel G., Kupferschmidt K., og er publisert hos Science.

Artikkelen beskriver vegen til AstraZeneca-vaksinen og dens utfordringer med dagens bivirkninger som begynner å skape kaos blant befolkningen. Det oppstår flere og flere tilfeller for blodpropp, som medfører at vaksinen ikke føles like trygg for samfunnet som den gjorde på begynnelsen av 2021. Artikkelen diskuterer kritikken rundt vaksinen og har fokus på

tilfellene av blodpropp i Storbritannia, hvor antallet av vaksinerte er høyt, sammenlignet med andre land. Selv om vaksineringsantallet er stort, på nesten 11 millioner doser, har det bare blitt dokumentert noen få tilfeller av blodpropp. Ut ifra denne informasjonen drøftes sammenhengen mellom blodpropp og vaksinen, og det konkluderes med at AstraZeneca-vaksinen må undersøkes ytterligere. (34)

Artikkel 10: «Theoretical novel COVID-19 vaccination risk of rare and severe adverse events versus COVID-19 mortality» er skrevet av Grech V., Calleja N. og er publisert hos Early Human Development.

Artikkelen handler om bivirkninger og sikkerheten av AstraZeneca-vaksinen, og drøfter om vaksinen har gjennomgått de nødvendige stega i produksjonsprosessen lenge nok. Her beskrives bivirkningene som dukker opp i kliniske studie og forskjellige scenarier diskuteres. Bivirkninger som blir dokumentert under de kliniske studiene er kortsiktige bivirkninger som feber, ømhet på injeksjonsstedet, tretthet og hodepine. Selv om noen hypotetisk sjeldne og alvorlige tilfeller om myelitt ble rapportert, kunne vaksineprodusenten fortsette videre på forskningen, samtidig som disse tilfellene måtte undersøkes. (35)

5. DISKUSJON

Vaksineemnet har kommet tilbake som en boomerang på grunn av SARS-CoV-2-pandemien. Presset situasjon for en normal hverdag og mindre smitte har påvirket behovet sterkt for å utvikle og godkjenne vaksiner mot SARS-CoV-2 mye raskere enn vanlig. Men hvorfor vaksiner? Som tidligere presentert, vil vaksiner kunne gi den immuniteten samfunnet trenger for å kunne bekjempe viruset og de vil kunne gi den hverdagen man har lengtet lenge etter. Betyr det at vaksinens kvalitet er god? For å klare å komme frem til en fornuftig konklusjon bør man se på helheten, ved å først diskutere resultater fra de kliniske studiene og hvordan de påvirker kvaliteten til vaksinen, for så å gå over til de varslede bivirkningene man har opplevd i samfunnet etter at vaksinen ble sluppet ut. Til slutt vil de uventede bivirkningene drøftes, med fokus på tilfeller med blodpropp, som har blitt dokumentert i flere land.

5.1 De kliniske studier

Det første som kan fortelle noe om kvaliteten til enhver vaksine er resultatene fra de kliniske studiene. Det er disse studiene som skal bevise at vaksinen gir nok immunitet og at bivirkningene som oppstår blant forsøkspersoner er milde nok til at vaksinen kan være trygg for befolkningen.

Milde bivirkninger som ømhet og smerte på injeksjonsstedet, tretthet, slapphet, feber og hodepine har blitt dokumentert i alle de kliniske studiene til AstraZeneca-vaksinen, ifølge artikkel 2 og 5. Disse resultatene har ikke hatt større konsekvenser for vurderingen av vaksinen og godkjenningen, da slike bivirkninger har blitt sett på som noe helt normalt under vaksineringsprosessen. For individer som er vant med vaksineringsprosessen, som f.eks. med influensavaksinen som blir administrert hvert år, vil ikke slike bivirkninger bli sett på som bekymringsfulle. Dersom man derimot ser på mennesker som ikke er vant til vaksineringsprosessen og kjenner lite til vaksiner, kan slike bivirkninger lyde som belastende og alvorlige. Bivirkningene til AstraZeneca-vaksinen kan indikere at vaksinen gir den immuniteten man trenger, da menneskekroppen oppdager vaksinekomponentene etter vaksineringsprosessen, og frigjør stoffer som forårsaker betennelse som en del av kroppens immunrespons mot sykdommen. Av denne grunn kan noen forsøkspersoner oppleve feber, muskelsmerter, hodepine og tretthet. Denne type informasjon vil forberede samfunnet på bivirkningene som har blitt dokumentert under de kliniske studiene.

Noen bivirkninger, som kan anses som bekymringsfulle, har blitt rapportert i noen fåfall tilfeller under produksjonsprosessen. I artikkel 2 og 10 blir tilfeller med myelitt presentert under de kliniske studiene ved fase III, og disse utløste en studiepause for nøye gjennomgang i hvert forekomst. I det første tilfelle viste det seg at myelitt var et symptom på tidligere ukjent multippel sklerose hos forsøkp personen, og ikke hadde noen sammenheng med AstraZeneca-vaksinen. I de to andre tilfellene hadde produsenten informert om at det er lite sannsynlig at tilfellene er vaksinerelaterte og at det ikke er tilstrekkelig bevis for å konkludere med at myelitt-forekomstene var eller ikke var vaksinerelaterte. AstraZeneca-produsenten hadde klart å gjenoppta vaksinstudien kort tid etter disse kunngjøringene, men tilfellene skal fremdeles undersøkes og rapporter skal framlegges, selv om vaksinen har blitt godkjent. Begrunnelsen som produsenten kom med ved det første tilfelle var gunstig i forhold til sykdommen, som medførte at vaksine-kvaliteten ikke ble betvilt. Ved de to andre tilfellene derimot kom ikke produsenten med noe forklaring på bivirkningene. Dette gir uttrykk for at selv produsenten ikke kan stadfeste at vaksinen har bra nok kvalitet til at den ikke forårsaker myelitt. Dermed viser dette svakheter med AstraZeneca-vaksinen allerede på de kliniske studiene.

Det som også er verdt å belyse er resultatene for effektiviteten i de kliniske studiene. Ifølge artikkel 4 og 5 har omtrent 33 000 mennesker i alle aldre og etniske grupper deltatt i fase III av kliniske studier. Resultatene ser ut til å bekrefte effektiviteten og sikkerheten til AstraZeneca-vaksinen ved at den viser en effektivitet på 79% i forebygging av symptomatisk SARS-CoV-2, på alle deltakere, og en effektivitet på 100% i forebygging av alvorlig sykdom og innleggelse på sykehus. Det ble lagt merke til at ca. 20 % av forsøkp personene, som var over en alder på 65 år, fikk en effektivitet på 80%. Dette medfører at det er vanskelig å vurdere vaksinens effektivitet hos personer i denne gruppen på grunn av det lave antallet forsøkp personer over 65 år. Slike resultat kan i tillegg tyde på at kvaliteten til vaksinen ikke er helt som forventet og bivirkningene til de som er i gruppen på over 65 år ikke har fått muligheten til å utvikle seg på grunn av det tidspresset som vaksinen har hatt under utviklingen. Så selv om vaksinen har blitt testet på eldre mennesker, som virker betryggende for noen, er resultatene ikke helt lik de som hadde blitt oppnådd dersom AstraZeneca-vaksinen hadde fått litt bedre tid ved produksjonsprosessen.

Formålet under vaksinegodkjenningen er å skape tillit til vaksinen ved å sette fokus på de gode aspektene med vaksinen, som f.eks effektiviteten, men likevel nevne ulempene på en fornuftig måte. Det utfordrende med kliniske studier er at alle resultater ikke blir omtalt av nettaviser eller media. Dette er informasjon enhver må lete selv etter og sette seg godt inn i. De eneste resultatene befolkningen får vite, i tilfelle med AstraZeneca, er om vaksinen er god eller ikke, om bivirkningene er mange eller få. Med situasjonen man er i per dags dato er dette informasjon man leter etter og hører mye om, men ikke nødvendigvis klarer å bedømme påliteligheten til. Når AstraZeneca-vaksinen først ble offentliggjort for samfunnet, var begeistring stor nok til at man ikke tenkte over at vaksinen kunne ha hatt noen alvorlige bivirkninger under testingen, som har blitt dokumentert under de kliniske studiene. Dette var heller ikke noe resultat som ble omtalt mye i media, slik at samfunnet kunne kjenne til de. EMA sin rolle her er at de skal undersøke om legemiddelet egner seg for befolkningen, og derfor vil man ikke betvile deres vurdering. Derimot deres vurdering og godkjenning gir AstraZeneca-vaksinen et godt omdømme og senker skepsisen rundt bruken av det. For å opprettholde offentlig tillit til vaksinen er det viktig at full åpenhet i alle aspekter av vaksineutviklingen er tilgjengelig, og resultat fra fortløpende rapporter publiseres for allmenheten også.

5.2 Varslede bivirkninger

Siden utbruddet av SARS-CoV-2-pandemien har nesten alle globale helseinstitutter og farmasøytiske selskaper fokusert sin innsats på å skape en effektiv vaksine som kan løse krisen. Selvfølgelig er ikke dette en lett sak. Som et hvilket som helst legemiddel, påvirker denne typen medisin virkelig menneskekroppen og dens funksjon, og derfor er dens effektivitet like viktig som sikkerheten til selve vaksinen. Heldigvis har den økte innsatsen lønnet seg og nylig har det blitt lansert flere vaksiner på markedet for å beskytte mot SARS-CoV-2, en av de er også AstraZeneca. Ifølge forskning og rapporter som har blitt publisert, ser det ut til at AstraZeneca-vaksinen er trygg for administrering.

Varslede, eller vanlige, bivirkninger av AstraZeneca-vaksinen inkluderer: smerte og ømhet på injeksjonsstedet, utmattelse, hodepine, lavgradig feber og muskelsmerter, ifølge artikkel 6 og 8. Dette er bivirkninger som har blitt påvist i de kliniske studiene og som forventes at noen i befolkningen kommer til å oppleve, spesielt de i aldersgruppen som ble testet, fra 18 og oppover. AstraZeneca hadde rapportert en effektivitet på 79% da den debuterte på markedet.

(36) I etterkant av vaksineringsprogrammet har det derimot vist seg at mange opplever bivirkningene, men i form av influensalignende symptomer, nemlig feber og muskelsmerter. Dette er ikke noe spesielt uvanlig da symptomene var varslet og er en av de vanligste vaksinebivirkningene, men problemet ligger derimot i antallet og alvorlighetsgraden av tilfeller som blir oppdaget. Bivirkningene som opptrådte resulterte i flere tilfeller kort tid etter at vaksinen ble satt og med symptomer som høy feber og alvorlige influensasymptomer. Siden helsepersonell og eldre ble prioritert i vaksineringsprogrammet, medførte dette mangel på helsepersonell hos mange sykehus, da mange måtte holde seg borte fra arbeid grunnet intense bivirkninger. Det er verdt å merke at alle personer som utviklet disse symptomene, var under 55 år. Dette kan tyde på at bivirkningene vises tydeligere hos yngre mennesker, noe som ikke har blitt konkludert i de kliniske studiene. Immunologisk sett kan dette forklares med at immunsystemet til yngre mennesker er mer aktivt enn hos eldre, og derfor vil det respondere sterkere på fremmede antigener. Dermed vil de oppleve sterkere virkning av symptomene. Likevel er dette et eksempel som viser at ikke tilstrekkelig god nok studie kan skjule resultat som kunne ha blitt oppdaget dersom vaksinen hadde fått bedre tid til utvikling og større kliniske studier ble gjennomført. Likevel kan slike symptomer tyde på at vaksinen iverksetter immunresponsen hos hver enkel og forbereder kroppen for SARS-CoV-2 ved å presentere viruset for koppen og aktivere hukommelsesceller .

Et annet aspekt er at vaksinen ikke er testet på så mange over 65 år, men produsenten har forsikret alle om at den er like effektiv, uavhengig av pasientens alder. Det viser seg, i artikkel 4, at dette ikke er tilfelle. Flere og flere studier indikerer at AstraZeneca-vaksinen er mindre effektiv når den administreres til eldre. I mange land har man begrenset administrering av vaksinen til bare de som er under 55 år og dette medfører dermed begrensninger til vaksinen. Grunnen til slike resultat er for lite og for kort forskning på forsøkspersoner over 55 år. Noen kan hevde at inkludering av eldre mennesker med svakheter og sykdommer vil bremse utvikling av en fungerende vaksine, ettersom risikoen for alvorlige bivirkninger og pauser i forsøk øker. Imidlertid er forsøk i disse populasjonene mulig, og hensiktsmessig anvendelse av pauseregler og andre sikkerhetskriterier kan redusere risikoen for unødvendige og kostbare forsinkelser. Dette kan derfor gi vaksinen dårligere kvalitet, på grunn av at bruksområde begrenses, og passer ikke til alle i samfunnet. Samme problematikk stilles ovenfor vaksineringsprogrammet for barn. Når vaksinen ble offentliggjort viste rapportene at produsentene av AstraZeneca-vaksinen ikke hadde testet vaksinen på mennesker som var yngre enn 18 år. Dette medfører at vaksinen ikke kan administreres til personer som er yngre enn 18 år.

Samtidig er det slik at selve vaksineringen av barn har ikke blitt sett på som nødvendig i første omgang, da denne gruppen ikke blir utsatt for SARS-CoV-2-viruset i like stor skala som voksne mennesker. Spesialistene sier at dette skyldes flere faktorer som ser ut til å beskytte barn, f.eks immunitet mot sesongmessige virus, underutviklede bihuler og mindre samsykkelighet blant barn. Noen bevis antyder også at barn ikke har så mange ACE2-reseptorer som viruset kan binde seg til. (37) Derfor har ikke produsentene fokusert med å utvikle vaksiner for denne aldersgruppen.

Det er nå, etter at vaksinen blir administrert i millioner av mennesker at man vil kunne se de endelige resultatene på kvaliteten av vaksinen. Flere senvirkninger vil kunne observeres og dokumenteres etter flere måneder og år med bruk av AstraZeneca-vaksinen. Tidspresset har preget resultatene og dermed har ikke forskerne fått muligheten til å se om bivirkningene vil ha noe større effekt på kroppen, og om det vil oppstå senvirkninger som vil ha alvorlige innvirkninger på kroppen og helsa.

5.3 Uventede bivirkninger

På begynnelsen av mars 2021 har flere land rapportert tilfeller av dødsfall hos pasienter som var vaksinert med AstraZeneca. Det er imidlertid bekymring for at de rapporterte dødsfallene skyldtes emboli og blodpropp, noe som kan tyde på at AstraZeneca-vaksinen kan ha en negativ effekt på blodlevring. Mens de fleste eksperter sier at det som skjer ser ut til å være en tilfeldighet enn resultat av AstraZeneca-vaksinen, anbefales det forsiktighet, spesielt når menneskers helse og liv står på spill. Slike tilfeller kan se ut som ren tilfeldighet, men for samfunnet, som ikke vet bedre, kan slik informasjon skape frykt og stille spørsmål rundt kvaliteten til AstraZeneca-vaksinen. Noen kan til og med nekte vaksineringen med vaksinen.

En mulig forklaring på kombinasjon av blodpropp og lavt antall blodplater, som har blitt omtalt i artikkel 9, er en immunrespons som sees hos pasienter behandlet med heparin, antikoagulasjonsmiddel. I noen tilfeller kan heparin forårsake trombocytopeni, kalt heparin-indusert trombocytopeni (HIT). Dette er en autoimmun reaksjon der blodplatene aktiveres, noe som fører til dannelse av blodpropp. Det som skjer i disse tilfellene er at en eller annen komponent i vaksinen utløser en sjelden immunreaksjon der antistoffer utløser blodplater for å danne farlige blodpropper i kroppen. Flere forskere ser på dette som gode nyheter da HIT er en tilstand man kjenner til og vet hvordan man skal behandle. Det høres imidlertid ikke

beroligende ut for allmenheten å la seg vaksinere med AstraZeneca-vaksinen, dersom slike tilstander kan oppstå i kroppen. Diagnostikk og behandling mot blodpropp-tilfellene, vil ikke overveie frykten menneskene vil sitte med etter vaksineringen. Etter ett helt år med pandemi, skulle vaksinen gi en frihet for bekymringer, og ikke påføre mer frykt og uvisshet. Derfor vil kvaliteten bli sett på som ikke tilstrekkelig, dersom vaksineringen med AstraZeneca-vaksinen fortsetter, uten forbedringer av vaksinen.

Et legemiddel som også har sammenheng med forekomst av blodpropp, spesielt hos kvinner, er p-piller. Blodpropp regnes som en bivirkning som kan oppstå dersom man administrerer p-piller til kroppen, men likevel ser man at store deler av kvinner i verden velger å ta den risikoen. Forskjellen mellom p-piller og AstraZeneca-vaksinen er derimot at kvinner blir opplyst og advart om bivirkningen og kan ta den risikoen selv, mens med vaksinen visste ikke man på forhånd at dette kunne være en bivirkning i det hele tatt. Dette er en av argumentene som brukes når forskerne prøver å beskytte omdømme til vaksinen, i artikkel 3. Selv om p-piller kan gi blodpropp, blir ikke selve legemiddelet sett på som dårlig eller forbudt i samfunnet. AstraZeneca-vaksinen har ikke fått muligheten til å forske på slike bivirkninger, slik f.eks p-piller har fått gjennom årene. Derfor vil blodpropp-tilfellene bli sett på som alvorlige og farlige, og vaksinasjonen vil stoppes slik at man ikke utsetter befolkningen for slike symptom. Videre forskning og forbedringer av vaksinen vil dermed være nødvendig.

I midten av mars 2021 ble vaksinasjonen med AstraZeneca stoppet i en rekke europeiske land som følge av disse uventede bivirkningene. Når EMA beslutter å stoppe bruk av et legemiddel baserer de beslutningen på den naturlige forekomsten av sykdommen, blodpropp, og tilfellene som dokumenteres. Utfordringen med å påvise årsak til blodpropp-tilfellene er vanskelig fordi at pågående rapporter klarer ikke å skille mellom årsakseffekt fra en tilfeldighet. Tilfeller av blodpropp har medført at tilliten til vaksinen har sunket, flere land stopper å bruke den og mange i befolkningen som allerede har fått den administrert, begynner å bli bekymret.

Artikkel 1 og 7 forteller at kvaliteten til vaksinen blir sett på som ikke tilstrekkelig, både av enkelt mennesker men også myndigheten og forskere rundt om i verden. Presset og ikke nok tid under vaksineproduksjonen har medført at samfunnet sitter i denne situasjonen idag, hvor bivirkningene som kunne ha blitt funnet under testingen, ikke har fått muligheten til å bli oppdaget. Et interessant argument som fortsatt brukes av noen forskere er at ifølge de utførte analysene er sannsynligheten for å få SARS-CoV-2 og død av sykdommen mye høyere enn

som et resultat av blodpropp tilknyttet til vaksinen. Med andre ord er AstraZeneca-vaksinen en bedre løsning enn å dø av SARS-CoV-2, da blodpropp-tilfellene ikke vil ramme alle.

På grunn av de ovennevnte argumentene og forekomst av flere dødsfall har Helsemyndigheten i Norge besluttet å stoppe bruk av AstraZeneca-vaksinen. Vaksineringen med denne vaksinen ble satt på pause den 11.03.2021, og den 15.04.2021 har Folkehelseinstituttet gitt anbefalinger om at Norge tar ut vaksinen fra det nasjonale vaksinasjonsprogrammet.(38) I følge artikkel 8 har AstraZeneca produsentene blitt pålagt å inkludere blodpropp, som en bivirkning, i pakningsvedlegget, etter disse hendelsene. Produsenten har til og med byttet navn på vaksinen, til Vaxzevria, for å kunne utføre videre forskning uten det dårlige omdømme til vaksinen. (39) Vaksinene som blir administrert per dags dato, 01.05.2021, er Moderna og Comirnaty fra BioNTech og Pfizer. Til nå, 01.05.2021, har omtrent 25% av befolkningen fått sin første dose av ei vaksine og omtrent 6,5% av befolkningen har fått begge doser av ei vaksine, som betyr at de er fullvaksinerte. (40)

6.KONKLUSJON

Målet med oppgaven har vært å vurdere kvaliteten til AstraZeneca-vaksinen ut ifra bivirkningene som har blitt dokumentert under de kliniske studiene og som samfunnet i etterkant har fått kjennskap til under administreringen i samfunnet. Hittil har doseringen til flere millioner mennesker vist at vaksinsens varslede bivirkninger utvikler seg rett etter administreringen i større grad enn forventet. Flere får alvorlige influensabivirkninger, mens andre får mildere reaksjoner. Opplysninger om hyppige bivirkninger som kan skape ubehag vil kunne føre til mistillit til vaksinen blant befolkningen. I tillegg vil dette sette spørsmålet rundt kvaliteten til vaksinen. Det har i tillegg blitt oppdaget tilfeller med blodpropp, som har vist seg å ha en sammenheng med vaksinen. Nytt av vaksinen har vist seg å overveie resultatene fra de kliniske studiene og tidspresset som vaksinen har blitt utsatt for. Med dette kan man konkludere med at vaksinen ikke har fått tilstrekkelig med tid til utvikling og dermed påvirker dette kvaliteten, som ikke er som forventet og akseptabelt. AstraZeneca-vaksinen er ergo ikke god nok til å hjelpe samfunnet med å bekjempe SARS-CoV-2. Etersom vaksinasjonsprogram starter over hele verden, og med flere milliarder doser som forventes å bli administrert i nær framtid, er det stor sannsynlighet at et betydelig antall bivirkninger ville ha blitt og kommer til å bli observert fremover. Da er det viktig å kunne undersøke de nærmere, samtidig som det er viktig å ha andre alternativer til vaksinasjonen, slik at man ikke stopper opp med forebyggingen av SARS-CoV-2 som sprer seg stadig raskere.

Selve oppgaven har blitt påvirket av et tidspress. Når datasøket for denne oppgaven begynte hadde vaksinasjonen med AstraZeneca stoppet opp, og det var først da alle fagartiklene og rapportene ble tilgjengelige og skrevet. Selve temaet av AstraZeneca-vaksinen har vært veldig aktuelt gjennom hele skriveprosessen, og dette har medført store mengder nytt data hver dag. Derfor har det vært vanskelig å være kritisk til kilder og samle inn de opplysningene man virkelig trengte. Når man får høre noe nytt om vaksinen hver dag, vil man gjerne inkludere dette og diskutere det, men problemet som oppstår da er at man sitter med alt for mye forskjellig informasjon, i tillegg til at man ikke har nok data som vil kunne gi god nok argumentasjon. Denne oppgaven har fått et stort fokus på det negative ved vaksinen og ikke så mye positivt. Grunnen til det er at de nye artiklene som omhandler AstraZeneca-vaksinen, er negative og diskuterer nesten bare de ulempene som har blitt påvist, siden det er det som er interessant akkurat no. En forbedring for oppgaven ville ha vært samme type datainnsamling,

AstraZeneca-vaksinens kvalitet – flere spørsmål enn svar

bare etter 6 måneder eller mer. Da ville man finne mye bedre forskning, med bedre forklaringer på de forskjellige resultatene som AstraZeneca har vist seg å ha, og dette ville ha medført i bedre diskusjon med både for og imot argument.

7.REFERANSER

1. Mallapaty S. Where did COVID come from? Five mysteries that remain: Nature; 2021 [updated 26.02.2021. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00502-4>
2. Helsedirektoratet har vedtatt omfattende tiltak for å hindre spredning av Covid-19: Helsedirektoratet 2020 [updated 12.03.2021. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/nyheter/helsedirektoratet-har-vedtatt-omfattende-tiltak-for-a-hindre-spredning-av-covid-19>.
3. Coronaviruses: National Institute of Allergy and Infectious Diseases 2021 [updated 26.03.2021. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>.
4. Pål-Didrik Hoff Roland ILS. Koronavirus (SARS CoV-2) - bakgrunn og informasjonskilder: Relis; 2020 [updated 27.02.2020. Available from: <https://relis.no/content/5088/Koronavirus-SARS-CoV-2---bakgrunn-og-informasjonskilder>.
5. I. F. SARS-CoV-2 (2019-nCoV) Proteins BioVendor R&D2020 [updated 23.03.2020. Available from: <https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2019-ncov-proteins>.
6. Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2 2020 [03.05.2020].
7. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2 2020 [updated 2020/04/01. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
8. Råd og regler for deg som er vaksinert eller har gjennomgått covid-19 FHI: Folkehelseinstituttet 2021 [updated 03.02.2021. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta/vaksinert-eller-gjennomgatt-covid-19/>.
9. Symptoms of Coronavirus Centers for Disease Control and Prevention2021 [updated 22.02.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>.
10. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269-71.
11. Guglielmi G. Fast coronavirus tests: what they can and can't do Nature 2020 [updated 16.09.2020. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02661-2>.
12. Johannessen T. Flokkimmunitet NHI: Norsk Helseinformatikk 2020 [updated 20.11.2020. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/infeksjoner/diverse/flokkimmunitet/>.
13. Koronavirus (SARS-CoV-2) – fakta, råd og tiltak FHI: Folkehelseinstituttet [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/>.
14. The Science Behind Vaccine Research and Testing Health New York Department of Health [updated 01.06.2014. Available from: https://www.health.ny.gov/prevention/immunization/vaccine_safety/science.htm.
15. Brunson EK. Vaccine Britannica Britannica [updated 09.12.2020. Available from: <https://www.britannica.com/science/vaccine>.
16. Deathridge J. A guide to childhood vaccinations British Society for Immunology2017 [updated 01.02.2020. Available from: https://www.immunology.org/sites/default/files/BSI_Guide_Childhood_Vaccinations_FINAL_2020.pdf.
17. Vaccines and immunization: What is vaccination? World Health Organization 2020 [updated 22.02.2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>.
18. Offit PA, Jew RK. Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Contain Harmful Preservatives, Adjuvants, Additives, or Residuals? Pediatrics. 2003;112(6):1394.
19. Edith Jasny BP, Susanne Rauch, Kim E. Schmidt. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations Frontiers in Immunology: CureVac; 2018 [updated 19.09.2018. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01963/full>.
20. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. Front Immunol. 2020;11:585354.

21. Offit P. Vaccine Development, Testing, and Regulation The History of Vaccines 2018 [updated 17.01.2018. Available from: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>.
22. Vaccine Safety: U.S. Department of Health and Human Services [updated 01.03.2021. Available from: https://www.vaccines.gov/basics/safety?fbclid=IwAR2bH6HMYiua4sWFj_vzjNN6g1jfub5RIYmLJ98XQPHzptUXh5gFrF2VH8.
23. How are vaccines developed? WHO: World Health Organization 2020 [updated 08.12.2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>.
24. Godkjenningprosessen for koronavaksiner Legemiddelverket: Statens Legemiddelverk; 2020 [updated 25.03.2021. Available from: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/koronavaksiner/godkjenningprosessen-for-vaksiner-mot-covid-19#krav-til-vaksiner-som-godkjennes>.
25. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring European Medicines Agency2020 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>.
26. Approval of vaccines in the European Union European Vaccination Information Portal 2020 [updated 11.09.2020. Available from: <https://vaccination-info.eu/en/vaccine-facts/approval-vaccines-european-union>.
27. Mahase E. Covid-19: WHO says rollout of AstraZeneca vaccine should continue, as Europe divides over safety. BMJ : British Medical Journal (Online). 2021;372.
28. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. 2021;397(10269):99-111.
29. Mahase E. Covid-19: AstraZeneca vaccine is not linked to increased risk of blood clots, finds European Medicine Agency. BMJ : British Medical Journal (Online). 2021;372.
30. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. Age Ageing. 2021;50(2):279-83.
31. Mahase E. How the Oxford-AstraZeneca covid-19 vaccine was made. Bmj. 2021;372:n86.
32. Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? Lancet. 2021;397(10283):1441-3.
33. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets Europaen Medicines Agency 2021 [updated 07.04.2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.
34. Vogel G, Kupferschmidt K. Side effect worry grows for AstraZeneca vaccine. Science. 2021;372(6537):14.
35. Victor G, Neville C. Theoretical novel COVID-19 vaccination risk of rare and severe adverse events versus COVID-19 mortality. Early Hum Dev. 2020:105212-.
36. FHI: AstraZeneca-vaksinen viser god effekt mot covid-19 FHI: Folkehelseinstituttet 2021 [updated 09.02.2021. Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2021/fhi-astrazeneca-vaksinen-viser-god-effekt-mot-covid-19/>.
37. Ries J. Kids Are Half as Likely to Get COVID-19 as Adults: Here's What We Know Healthline 2021 [updated 11.02.2021. Available from: <https://www.healthline.com/health-news/covid-19-updates>.
38. Vaksine mot koronavirus – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AstraZeneca) FHI: Folkehelseinstituttet; 2021 [updated 31.03.2021. Available from: <https://www.fhi.no/publ/informasjonsark/vaksine-mot-koronavirus--covid-19-vaccine-astrazeneca/>.

39. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) European Medicines Agency 2021 [updated 28.04.2021. Available from:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>.

40. Koronavaksinasjon - statistikk [30.04.2021]. FHI: Folkehelseinstituttet; 2021 [Available from:

<https://www.fhi.no/sv/vaksine/koronavaksinasjonsprogrammet/koronavaksinasjonsstatistikk/#norge-antall-vaksinerte>.

