

Kommentarer til Clinical and Diagnostic Features of Post-Acute COVID-19 Vaccination Syndrome (PACVS), publisert i Vaccines den 18.juli, 2024.

Merk: Jeg har basert vurderingene under på det som står i selve artikkelen, samt på det som står i arbeidene som der er sitert.

Kommentarer til introduksjon

I denne artikkelen hevder forfatterne at long Covid er antatt relatert til vedvarende uttrykk av Spike S1-proteinet (linje 9-10 i introduksjonen). De refererer kun til seg selv for å underbygge dette (REF 9 og 10 i artikkelen), og det ene arbeidet (REF 9) foreligger kun som ikke-fagfelleverdert manuskript.

Dette ikke-fagfelleverderte manuskriptet (REF 9) ble levert inn allerede i 2022, så det er et rødt flagg at dette ikke enda er publisert etter fagfellevurdering noe sted. Helt kort, REF 9 er en kort ikke-fagfelleverdert rapport som sier at personer med PASC-liknende symptomer har en økning av sCD40L, CCL5, IL-6 og IL-8 i plasma, og videre at de i PBMC kan detektere S1- og S2-protein i CD16+ monocyter (utført for 6 pasienter). Metod delen i denne ikke-fagfelleverderte rapporten sier «*We used machine learning (ML) to analyze the immune profiles in these individuals. Further, we used high parameter, single cell analysis to determine if S1 protein generated by vaccination persisted in immune cells as previously described.*» Det beskrives ikke nærmere hvordan de har isolert enkeltceller eller brukt ML, men det henvises til REF 10 fra artikkelen publisert 18.juli i Vaccines. Når jeg sjekker REF 10, finner jeg at de heller ikke her beskriver metoden for ML, men de henviser videre til beskrivelse i en artikkel som denne samme gruppen publiserte 28.juni 2021 i Front Immunol (PMID: 34262570). Når jeg leser metod delen her blir jeg ytterst betenkt, for her skriver de: «*we have divided the patients into 4 classes: Healthy control (healthy patients), Mild-Moderate (including the Mild and Moderate patients), Severe, and PASC*» og videre «*The dataset consisted of 16 columns, of which 14 represented the different cytokine/chemokine analytes, one for the patient identifier and one column for the label, or the class to which the patient belonged (healthy control, Mild-Moderate, Severe or PASC). We identified imbalanced class labels in our dataset, and thus decided to proceed to balance the dataset.*» Metoden for ML-basert balansering av datasettet er beskrevet her, men er slett ikke betryggende når det gjelder innføringen av bias i dataene. Helt kort, ML blir brukt til å generere kunstige datapunkter for gruppene der det er for stor variasjon mellom enkeltindivider til at det ellers er mulig å se noen relevant forskjell mellom gruppene. Selv med state-of-the-art ML vil dette ikke korrigere for trolige introduksjoner av bias. Med andre ord, jeg tenker at dataene som presenteres i REF 9 og 10 bør tas med en klype salt. Det er flere andre artikler også som nevner langvarig uttrykk at Spike som et mulig problem, men det er ikke uten grunn at fagfeltet som helhet har forlatt denne antakelsen som lite trolig.

REF 10 sier også: «*Cells from 4 out of 11 severe COVID-19 patients and 1 out of 26 PASC patients contained ddPCR+ peripheral blood mononuclear cells, however, only fragmented SARS-CoV-2 RNA was found in PASC patients. No full length sequences were identified, and no sequences that could account for the observed S1 protein were identified in any patient. That non-classical monocytes may be a source of inflammation in PASC warrants further study.*» Forfatterne konkluderer med at tilstedeværelsen av S1 trolig er et resultat av tidligere infeksjon og altså ikke som et resultat av vedvarende virusreplikasjon i disse immuncellene.

Det at forfatterne av artikkelen publisert 18.juli i Vaccines ukritisk refererer til seg selv (REF 9 og 10) for å underbygge at vedvarende uttrykk av Spike kan være årsaken til long Covid er ikke betryggende for kvaliteten på arbeidet, og det er betenkelig at heller ikke reviewerne oppnevnt av Vaccines fanget opp dette.

Forfatterne refererer videre til sin egen studie der de fant en økning av IL6 og 8, og antistoffer mot mål som har en kjent rolle i, blant annet, posturalt ortostatisk tachykardi syndrom (POTS) og myalgisk encefalomyelitt/kronisk fatiguesyndrom (ME/CFS) (REF 2). En svakhet ved studien beskrevet i REF2 er at de ikke har serumprøver fra personene med PACVS før vaksinerings, men de har i stedet en kontrollgruppe av friske personer i tilsvarende aldersgruppe. Konsekvensen er at det er vanskelig å konkludere med at forfatterne har funnet en biologisk signatur på PACVS, men det gir samtidig en god grunn til at også andre forskningsgrupper bør studere disse funnene videre for validering.

Hensikt med studien

- (a) Evaluere studiegruppen med antatt PACVS opp mot et spekter av kliniske data for ME/CSF, POTS, MCAS og SFN.
- (b) Analysere markører for spesifikke sykdommer og redusert organfunksjon i sera fra studiegruppen. Mer spesifikt, IgG3, IgG4, ferritin index, fT3 og z-score av sNFL.

Metoder og studiepopulasjon

De benytter her samme gruppe personer som i REF2, altså 159 kvinner og 32 menn valgt ut fra selvhjelpsforum for personer med PACVS. I REF2 stadfestes det at symptomene for de utvalgte personene ble bekreftet etter medisinsk undersøkelse. Det brukes for inneværende studie ikke noen kontrollgruppe med friske personer, mens dette ble benyttet i REF2.

Symptomer ble for inneværende studie registrert basert på egenrapporteringer. Medisinsk historie ble ikke systematisk vurdert av studieteamet, og personene ble heller ikke vurdert ved medisinsk eksaminering.

Resultater

Et flertall av PACVS-tilfeller kunne kategoriseres med symptomer sammenfallende med ME/CSF, POTS, MCAS eller SFN. Forfatterne argumenterer med at PACVS kan kategoriseres som en egen diagnose siden et flertall av deltakerne kunne klassifiseres samtidig for mer enn en av diagnosene vurdert, samt at 16% (31 av 191) ikke passet inn i noen av kategoriene.

Deltakerne ble også klassifisert i ulike symptomkluster basert på andelen symptomer sammenfallende med gitt kluster og statistiske tester (Jaccard index, mod. Jaccard index). Nesten alle deltakerne kunne da kategoriseres som «kluster 3», som forfatterne argumenterer med er det typiske kjennetegnet på PACVS (utmattelse, fysisk svekkelse, fatigue/trøtthet, svakhet og uvelhet etter fysiske anstrengelser).

Uvanlige funn i sera inkluderer jernmangel (61% av studiedeltakere), sNFL og ubalanse i sammensetningen av IgG subklasser. Interessant nok ble det ikke funnet en sammenheng mellom markørene i blod og klassifiseringen til ulike symptomkluster.

De fleste personene inkludert i studien kan ved å se på symptomer typisk klassifiseres som tilsvarende en ME/CFS-diagnose, og forfatterne fremmer et spørsmål om hvorvidt PACVS kan klassifiseres som en undergruppe for dette.

Oppsummering

Jeg finner det problematisk at forfatterne baserer sine argumenter på svært stor grad av selvitering på tema der de burde ha referert til andres arbeid. Forskning valideres ved at ulike grupper bekrefter

Gunnveig Grødeland
Oktober 2024

eller falsifiserer ulike teorier fra litt ulike innfallsvinkler, mens denne artikkelen underbygger de viktigste argumentene som presenteres basert på egne resultater.

Det er ytterst uklart hvilke implikasjoner, om noen, de avvikende nivåene av biologiske markører i sera har, og hvordan de kan fortolkes. Nivåene er tolket opp mot etablerte medisinske referansestandarder, men det er mange faktorer som vil kunne påvirke at personer faller under eller over de etablerte «friske» nivåene. Her ville det derfor vært viktig å undersøke spredningen blant studiedeltakere direkte opp mot prøver fra en kontrollgruppe av personer i samme alder som etter vaksinerings ikke fikk symptomer som kan klassifiseres som mulig PACVS.

Det angis i REF2 at personer som har en forhistorie med ME/CFS, POTS eller andre underliggende sykdommer ble ekskluderte fra studiegruppen, så jeg gjetter på at det samme gjelder for også denne studien. I vedleggene for REF2 (supplementerende tabell S2) angis følgende grunner til eksklusjon fra studiegruppen:

Potentially confounding chronic medication pre- and post-vaccination:

- anti-psychotic, anti-depressive
- immunosuppressive, anti-proliferative, anti-inflammatory
- anti-biotic
- immunomodulative treatment after vaccination
- Potentially confounding health condition existing before vaccination
- immunological disease (e.g. Post-COVID, Long-COVID, rheumatic disease)
- musculoskeletal disease (e.g. ME/CFS, Fibromyalgia, Complex regional pain syndrome)
- neurological disease (e.g. Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica spectrum disorders, GBS, Chronic
- inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD), Polyneuropathy other origin than CIPD)
- Psychiatric disorder (e.g. Depression, Anxiety disorder, Post-traumatic stress disorder, Obsessive
- compulsive disorder)
- Malignancies, transplantations

Det er altså ikke informasjon om generell helsetilstand for kontrollgruppen versus studiepopulasjonen noe sted, og jeg savner informasjon om, for eksempel, BMI (eller andre og bedre markører for under-/overvekt). Vekt er kjent å ha stor innvirkning på biologiske data (les resultater fra undersøkelsene av markørene i sera), men kan også ha innvirkning på de symptomene som ble innrapporterte og klassifiserte rundt ulike diagnoser. Det burde også følges opp om det finnes alternative årsaker til jernmangelen som ble observert blant studiedeltakerne (og om denne var til stede før vaksinerings), da dette i seg selv vil kunne forårsake en del av symptomene som ble beskrevet.

Det hadde videre vært fint om forfatterne av studien hadde undersøkt tilstedeværelsen av antistoffer mot antigener som ikke var til stede i vaksinen (for eksempel nukleocapsid) for å kunne utelukke bidrag fra ikke-detekterte infeksjoner med SARS-CoV-2.

I sum, så mener jeg at denne studien har så store svakheter at det er vanskelig å se den som et bevis for at vaksinerings mot SARS-CoV-2 kan forårsake PACVS. Det sagt, jeg kan heller ikke utelukke en slik sammenheng, og vi trenger flere studier fra ulike forskningsgrupper for å gå videre mot en vitenskapelig sannsynliggjøring av kausalitet.