



Senskader etter vaksinasjon

KRONIKK

ELLING ULVESTAD

E-post: Elling.ulvestad@helse-bergen.no

Elling Ulvestad er dr.med., avdelingssjef ved Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus og professor ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har vært sakkyndig i flere rettssaker knyttet til senskader etter vaksinasjon.

Etter massevaksinasjonen mot svineinfluensa i 2009 har ny kunnskap endret premissene for vurdering av skadeserstatning og for videre utforskning av senskader etter vaksinasjon.

Vaksinasjon regnes som en trygg medisinsk prosedyre. Bortsett fra reaksjoner rundt stikkstedet og milde systemiske symptomer, er det sjelden at vaksinasjon fører til skade. Av 824 500 vaksinedoser gitt i 2017 ble det meldt 68 tilfeller av mulige alvorlige bivirkninger (1). Siden enkelte meldte skader har andre årsaker enn vaksinasjon, og siden ikke alle vaksineskader antas å bli meldt, er det lave antallet å betrakte mer som en skadeomfangsindikator enn som et vitenskapelig resultat.

I Norge er det særlig to vaksiner som har ført til krav om skadeserstatning: vaksinen mot meningokokker gruppe B, som ble utprøvd på 292 000 militære rekrutter og ungdomsskoleelever i årene 1988–94, og Pandemrix, som ble gitt til 1,9 millioner nordmenn under svineinfluensapandemien i 2009–10 (2). Ved utgangen av 2018 hadde Norsk pasientskadeerstatning mottatt i alt 383 klagesaker på meningokokk B-vaksinen og 769 saker på Pandemrix. Mens begge vaksinene ble assosiert med kronisk utmattelsessyndrom, ble Pandemrix i tillegg satt i sammenheng med utvikling av narkolepsi og Guillain-Barrés syndrom.

Senskader

Selv om en pasient utvikler narkolepsi eller Guillain-Barrés syndrom i tiden etter en vaksinasjon, er ikke det ensbetydende med at sykdommen er en senskade. I tillegg må det foreligge en kausal sammenheng mellom hendelsene. Kausale sammenhenger er vanskelig å påvise hos enkelt pasienter, dels fordi inflammatoriske sykdommer som Guillain-Barrés syndrom og narkolepsi har uavklart etiologi, og dels fordi viktige spørsmål knyttet til senskaders insidens og patogenese er ukjent. På et mer fundamentalt plan og, vil det kunne hevdes, som konsekvens av mangelen på kunnskap om skademekanismer, kan det stilles spørsmål ved hvorvidt ordet «sensskade» i det hele tatt har et enhetlig patofysiologisk korrelat.

Troen på en kausal sammenheng mellom vaksine og sykdom styrkes gjennom reportasjer i massemediene om pasienter som har fått livet omkalfatret etter vaksine

Den samme tvilen er trolig ikke like uttalt i befolkningen. Troen på en kausal sammenheng mellom vaksine og sykdom styrkes gjennom reportasjer i massemediene om pasienter som har fått livet omkalfatret etter vaksine (3, 4). Mange av disse sakene har vært grundig behandlet i rettssystemet, og enkelte domsavsigelser til pasientens fordel har måttet gå helt til Høyesterett for å bli rettskraftige. Slike reportasjer er fryktskapende, gir vaksiner dårlig rykte, senker befolkningens vaksinasjonsvilje og tydeliggjør behovet for videre utforskning av senskadenes insidens og patofysiologi.

Årsakstilskrivninger – juss og medisin

At pasienter vinner fram i rettssalen, kan gi inntrykk av at jurister «tar seg til rette» på medisinsens område og overprøver spørsmål knyttet til medisinsk kausalitet. Men inntrykket er kun tilsynelatende. For der medisineren baserer sine kausalvurderinger på empiri og teori, tar juristen utgangspunkt i pasientskadelovens kriterier (5). Rettsreglene er utformet slik at pasienten skal tilgodeses av staten dersom den medisinske ekspertisen kan sannsynliggjøre en mulig kausal sammenheng mellom vaksinasjon og senskade, og dersom staten ikke kan framlegge dokumentasjon for annen og mer sannsynlig årsak til pasientens lidelse (6). Høyesterett presiserte i 2015 beviskravet i vaksineskadesaker ved å framheve at «det må foreligge en årsak som ikke bare kan forklares teoretisk, men som har en praktisk mulighet til å bli realisert. Dette betyr at årsakskonstateringen må kunne underbygges med egenskaper ved vaksinen og medisinsk viten» (7, avsnitt 47).

Mekanistiske og statistiske forklaringer

Å forklare et fenomen betyr å gi en årsakstilskrivning. I senskadesaker anvender medisinsk ekspertise to typer forklaringer: mekanistiske forklaringer, som går ut på å vise at en postulert årsak frambringer en gitt effekt hos en enkeltpasient, og statistiske forklaringer, som innebærer å vise at en postulert årsak gir forskjell i effekter mellom grupper (8). De to forklaringstypene svarer stort sett til rettens betoning av praksis og teori.

Resultater fra mekanistiske og statistiske undersøkelser vil ofte virke gjensidig bestyrkende, men ikke nødvendigvis. Det kan finnes mekanistiske kausalsammenhenger på individnivå som ikke lar seg reproducere på statistisk nivå, for eksempel sjeldne skader med bare én eller få realiseringer. Og motsvarende – det er mulig å finne en statistisk sammenheng som ikke gir relevans på individnivå, for eksempel dersom patofysiologiske mekanismer ikke kan sannsynliggjøres. For slike tilfeller kan det ikke utelukkes at de statistiske sammenhengene er spuriøse.

Senskadepotensialet bør undersøkes systematisk så snart en ny vaksine tas i bruk

Uenigheten mellom de medisinsk sakkyndige skyldes ofte at de tillegger statistiske og mekanistiske forklaringer ulik tyngde, og at pasientjournalene gir for vag og usystematisk informasjon til å rettlede vektingen. I tillegg kommer at senskader er komplekse sykdommer med stor usikkerhet knyttet til etiologiske og patogenetiske forhold. Det gir et stort rom for alternative fortolkninger av de samme data.

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. Dyreeksperimentelle modeller har tydeliggjort at vaksiner kan forårsake toleransebrudd og feilfunksjoner i immunsystemet (9, 10), og analogislutninger tilsier at de samme mekanismene kan gjøres gjeldende for senskader hos mennesket.

Slike skader kan bruke lang tid på å utvikles, og det er derfor vanskelig å feste lit til påstander som stadfester at kun skader som oppstår mellom fem dager og åtte uker etter vaksinasjon kan betraktes som vaksinasjonsutløste (11). Argumentet – som har liten forskningsbasert støtte – ble grundig falsifisert etter Pandemrix-vaksinasjonen mot

svineinfluensa. Mens 12 av de vaksineskadde barna utviklet narkolepsi innen seks uker etter vaksinasjon, utviklet 30 andre barn narkolepsi seks uker – seks måneder etter vaksinasjonen og ytterligere 11 barn etter seks måneder – to år (12).

Utforskning av senskader

Avklaring av spørsmål knyttet til utvikling av senskader etter vaksinasjon gjøres rutinemessig av eksperter eller ekspertgrupper. De utfører grundige og systematiske vurderinger av pasientens sykehistorie og sammenholder pasientopplysningene med forskningsbasert kunnskap om angjeldende vaksines skadepotensial (13). Framgangsmåten synes logisk og korrekt, men har – som følge av mangelfull kunnskap om senskader – vist seg både upålitelig og feilbarlig (14, 15). Mangelen på adekvat kunnskap tilsier et økt behov for forskning.

For etablerte vaksiner vanskeliggjøres forskningen dersom befolkningen er gjennomvaksinert og dermed homogen med tanke på vaksinen som risikofaktor. Ved det vil hyppigheten av eventuelle senskader maskeres i gjeldende sykdoms bakgrunnsinsidens. Undersøkelse av nye vaksiners skadepotensial vil ikke begrenses på tilsvarende vis, og derfor bør senskadepotensialet undersøkes systematisk så snart en ny vaksine tas i bruk.

Det ideelle ville vært å utføre en randomisert kontrollert studie over flere år, helst i forlengelse av fase III-studiene der man undersøker effekt og korttidsbivirkninger av nye vaksiner. På den måten ville forekomst og type av senskader hos vaksinerte kunne sammenlignes med forekomst av de samme senskadene hos uvaksinerte. Men å holde tilbake en godkjent vaksine for en person som er i risikogruppen for sykdom, og som tilfeldigvis havnet i kontrollgruppen, er etisk problematisk. Og dessuten – å følge opp det store antallet personer som trengs for å gjøre en studie over mange år, vil nærmest være uoverkommelig. For å se etter narkolepsi hos barn, som har en insidens på 0,5–1/100 000 per år (12), trengs 1 570 208 personer for å oppnå tilstrekkelig statistisk styrke til å oppdage en tredobling av relativ risiko, 588 822 personer dersom det er snakk om å oppdage en femdobling (16).

En tilnærming som omgår bivirkningsregistrenes fallgruver, vil være å gjennomgå nasjonale sykdomsregistre jevnlig for å fange opp signaler på insidensendringer

For å kompensere for manglende data av god kvalitet har myndighetene i flere land opprettet bivirkningsregistre der helsepersonell eller pasienter kan melde inn skader. Disse registrene er i mindre grad nyttige for senskader. En senskade melder seg ikke selv med merkelappen *senskade*, noen må mistenke den. Og for sykdommer som aldri tidligere har vært registrert som senskade – for eksempel narkolepsi etter svineinfluensavaksinasjon – vil sammenhengen kunne forbli uoppdaget dersom ikke tilfeldighetene legger til rette for at noen mistenker en sammenheng (17).

En tilnærming som omgår bivirkningsregistrenes fallgruver, vil være å gjennomgå nasjonale sykdomsregistre jevnlig for å fange opp signaler på insidensendringer – det være seg en økende eller minkende forekomst av sykdommer som kan være assosiert med senskader. Så sant det foreligger gode pasientregistre for ulike sykdommer, vil vaksinens senskadepotensial kunne overvåkes i tilnærmet sanntid. Tilnærmingen vil imidlertid ikke kunne fungere for sykdommer som ikke registreres systematisk.

For å opparbeide økt kunnskap om mekanismene som utløser senskader, vil det være gunstig å registrere mest mulig informasjon om den enkelte pasients skadeutvikling. I mange av de meldte senskadesakene angir pasientene at de opplevde bivirkninger tidsnært etter vaksinasjonen. I meningokokkskadesakene kom det fram at deltagerne hadde fått beskjed om at det ikke var nødvendig å oppsøke lege for å få tidlige bivirkninger vurdert, noe som skulle vise seg å være skjebnesvangert med tanke på skadevurdering. For å unngå tilsvarende, og for å promotere god forskning, bør vaksinerte som angir reaksjoner anbefales å oppsøke lege snarest mulig for registrering og oppfølging av eventuelle

symptomer. Samtidig bør det tas blodprøver for sikker lagring i en biobank. Selv om skadene trolig utvikles etter komplekse og ikke-lineære mønstre (18), og selv om det per i dag ikke er mulig å diagnostisere eller predikere senskader, tilsier ny og økende kunnskap om immunsystemets funksjonalitet at toleransebrudd muligens på noe sikt vil kunne kartlegges ved mekanistiske undersøkelser (19).

LITTERATUR:

1. Aaberge I, Aase A, Arnesen T et al. Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Rapport for 2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.
https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/2017-barnevaksinasjonsprogrammet-i-norge_publisert_050718.pdf Lest 4.1.2021.
2. Nasjonalt klageorgan for helsetjenesten. Utfordringer og avklaringer i vaksinesakene.
<https://helseklage.no/forside/nyheter/utfordringer-og-avklaringer-i-vaksinesakene> Lest 4.1.2021.
3. Moltubak RD. ME-syke May Britt (39) vant historiske seier mot staten. TV2 24.10.2013.
<https://www.tv2.no/a/4144106> Lest 12.2.2021.
4. Hansen A. Torbjørn fikk MS som 12-åring etter skolevaksine. Knuste staten i Høyesterett. Dagbladet 12.11.2015.
<https://www.dagbladet.no/nyheter/torbjorn-fikk-ms-som-12-aring-etter-skolevaksine-knuste-staten-i-hoyesterett/60595159> Lest 12.2.2021.
5. LOV-2001-06-15-53. Lov om erstatning ved pasientskader mv. (pasientskadeloven)
<https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2001-06-15-53> Lest 4.1.2021.
6. Strandberg M. Beviskravet i vaksineskader etter Rt. 2015 s. 1246 Tidsskrift for Erstatningsrett 2016; 13: 7–29.
7. Høyesterett, dom HR-2015-02265-A, sak nr. 2015/596.
<https://www.domstol.no/globalassets/upload/hret/avgjorelser/2015/avdeling-avgjorelser-novembe-2015/sak-2015-596-anonymisert.pdf> Lest 4.1.2021.
8. Russo F, Williamson J. Interpreting causality in the health sciences. *Int Stud Philos Sci* 2007; 21: 157–70. [CrossRef]
9. Salemi S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 2010; 29: 247–69. [PubMed][CrossRef]
10. Ruiz JT, Luján L, Blank M et al. Adjuvants- and vaccines-induced autoimmunity: animal models. *Immunol Res* 2017; 65: 55–65. [PubMed][CrossRef]
11. Jørstad RG, Kjønneksen L. Erstatning etter meningokokk B vaksineforsøket. *Tidsskrift for Erstatningsrett* 2008; 5: 97–112.
12. 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. [PubMed][CrossRef]
13. Collet JP, MacDonald N, Cashman N et al. Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 178–85. [PubMed]
14. Adverse effects of vaccines. Evidence and causality. Washington DC: IOM (Institute of Medicine), 2012.
15. Ulvestad E. Ekspert–men på kva? *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 642–3. [PubMed][CrossRef]
16. Black S. The costs and effectiveness of large Phase III pre-licensure vaccine clinical trials. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14: 1543–8. [PubMed][CrossRef]
17. Neurologia.com. Interview with Prof. Markku Partinen for the 7th European Narcolepsy Day 2016.
<https://www.neurologia.com/entrevista/50/prof-markku-partinen/ENG> Lest 12.2.2021.
18. Reiber H. Chronic diseases with delayed onset after vaccinations and infections: A complex systems approach to pathology and therapy. *J Arch Mil Med* 2017; 5: e12285. [CrossRef]
19. Tsang JS. Utilizing population variation, vaccination, and systems biology to study human

Publisert: 24. februar 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0010

Mottatt 6.1.2021, første revisjon innsendt 16.2.2021, godkjent 19.2.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no