

Uønskede hendelser etter vaksiner

Sammendrag

Det er lett å rette oppmerksomheten mot risikoen ved vaksiner når de sykdommene vi vaksinerer mot blir svært sjeldne. Vaksiner har tidligere ført til utilsiktede skader på grunn av produksjonsfeil og mangelfull kontroll. I dag er kravene til vaksinekontroll så strenge at risikoen for slike hendelser er nær null.

Lokalreaksjoner og lette systemiske vaksinerreaksjoner er relativt vanlig, og er som regel godt beskrevet når en vaccine blir godkjent. Vaksiner kan imidlertid medføre sjeldne reaksjoner, som bare kan avsløres ved overvåking av reaksjoner etter at vaksinen er tatt i bruk. Mistanke om slike hendelser kommer i dag oftest gjennom meldesystemer. Avklaring av mulig årsakssammenheng krever oftest store, epidemiologiske undersøkelser. Registrering av og åpenhet om vaksinerreaksjoner er avgjørende for å opprettholde vaksinenes troverdighet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 2504

Hanne Nøkleby

hano@fhi.no

Marianne A. Riise Bergsaker

Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Vaksiner er et klassisk eksempel på det såkalte forebyggingsparadokset. Vellykket forebygging gjør den forebyggede tilstanden usynlig. Vi glemmer at den eksisterer. Dermed blir eventuelle negative effekter av det midlet som benyttes, dominerende i folks oppfatning av problemstillingen.

Samtidig må vi innse at de første vaksine lang tid fra var ufarlige. Da koppevaksinen ble tatt i bruk i 1796, foregikk det ingen systematisert produksjon og slett ikke noen kvalitetskontroll. Vaksinen ble bokstavelig talt overført fra arm til arm – og kunne medføre overføring av andre sykdommer, som hepatitt B, difteri og meslinger. Selv om produksjonen ble noe bedre kontrollert omkring 100 år senere, kunne den levende vaksinen forårsake generaliserte infeksjoner, med encefalitt som den mest alvorlige. Så sent som i 1960-årene forekom encefalitt (1 : 100 000 ved vaksiner i spedbarnsalder) og enkelte dødsfall på grunn av koppevaksine i Norge (1). Så lenge kopper ble opplevd som en stor trussel, var dette en akseptabel pris å betale sett fra samfunnets side. Etter at kopper ble en svært sjelden sykdom, raste det forståelig nok sterke diskusjoner om hvor lenge det var riktig å fortsette med koppevaksinen (2) før den ble tatt ut av det norske vaksinasjonsprogrammet i 1976.

Også andre vaksiner har gitt store skader i situasjoner der produksjonen ikke har vært underlagt tilstrekkelig kontroll. I 1902 døde 13 barn i USA etter å ha blitt vaksiner med difterivaksine forurenset med tetanustoksin (3). Hendelsen førte til en ny lov om kravene til kontroll av vaksiner i USA. Det forhindret likevel ikke den såkalte Cutter-hendelsen i 1955, der ufullstendig inaktivering av polio-vaksine førte til mer enn 200 tilfeller av paralytisk poliomyelitt.

Vaksiner har således gjennom årene ført til alvorlige, uønskede hendelser. Som en følge av dette er kravene til vaksinekontroll og oppfølgingen av at kravene blir fulgt, i dag så strenge at risikoen for at en slik hendelse skal gjenta seg er svært nær null. I dag er spørsmålet derfor i hvilken grad vaksiner kan ha uforutsette uheldige virkninger, selv

om produksjon og kontroll har foregått etter alle kunstens regler. Problemstillingen er akutt for alle legemidler, men vaksiner skiller seg fra andre legemidler ved at de gis til store grupper av friske personer, oftest barn. Derfor må kravene til balanse mellom effekt og bivirkninger, og kravene til kunnskap om dette før preparatet tas i bruk, være høyere for vaksiner enn for andre legemidler.

Vanlige vaksinerreaksjoner

På engelsk brukes i dag uttrykket «adverse events following immunisation», AEFI. I dette begrepet ligger det en tidsmessig, men ikke noen årsaksmessig, sammenheng. Uttrykket oversettes best med «uønskede hendelser etter vaksiner». Siden dette er et langt og tungt uttrykk, brukes på norsk oftest, og i denne artikkelen, vaksinerreaksjoner om begrepet AEFI.

Vaksinerreaksjoner deles i lokale og systemiske reaksjoner. Lokalreaksjoner forekommer etter vaksiner med alle vaksiner, selv om hyppigheten varierer. Etter poliovaksine er lokalreaksjoner en raritet. Etter vaksiner med vaksiner som inneholder aluminiumssalter som adjuvans, slik som difteri- og stivkrampevaksiner, vil minst 10% oppleve rubor, hevelse og smerte på injeksjonsstedet i større eller mindre grad. Feilaktig injeksjonsteknikk, f.eks. subkutan injeksjon i stedet for intramuskulær, øker risikoen for lokalreaksjoner. Reaksjonen kommer gjerne først etter en dag eller to, og kan vare opptil en ukes tid (4). Reaksjonen på Hib-vaksine er annerledes, i det den kommer i løpet av få timer, dekker et stort område og oftest er over til neste dag (5). Lokalreaksjoner er så vanlig at både type og hyppighet kan fastslås i tidlige kliniske utprøvinger, og vil være godt beskrevet når vaksinen tas i vanlig bruk.



Hovedbudskap

- Alvorlige vaksinerreaksjoner eller varige skader etter vaksiner forekommer uhyre sjelden
- Den største risikoen ligger i at alvorlige infeksjonssykdommer blir oversett fordi man tror symptomene skyldes en vaccine
- Registrering og oppfølging av vaksinerreaksjoner og åpenhet om funnene er helt nødvendig for å opprettholde vaksinenes troverdighet

Ramme 1

- Den første vaksinen mot rotavirusinfeksjon ble godkjent i 1998 og straks innført i vaksinasjonsprogrammet programmet i USA. I løpet av de første åtte månedenes bruk mottok det amerikanske medlesystemet for vaksinerreaksjoner VAERS ni meldinger om invaginasjon kort tid etter vaksinerings.
- Dette førte til at det straks ble gjennomført en større pasientkontrollundersøkelse, med utgangspunkt i 429 barn innlagt for invaginasjon og 1 763 kontrollpersoner. Studien konkluderte med at risikoen for å få invaginasjon var nesten 30 ganger høyere i løpet av de første dagene etter første vaksinedose enn ellers (7).
- Vaksinen ble straks trukket fra markedet. Det er ingen tvil om at dette var riktig for USA og andre vestlige land. Samtidig mistet land der rotavirusinfeksjoner er årsak til mange dødsfall hos spedbarn, tilgang til vaksinen, til tross for at en slik vaksine sannsynligvis ville reddet mange liv.

Systemiske reaksjoner er langt sjeldnere (tab 1). Grader av uvelfølelse og feber regnes imidlertid blant de vanlige reaksjonene

etter de fleste vaksiner. Hvor vanlig det angis å være, vil bl.a. avhenge av måten studiene er gjort. En rekke studier konkluderer med at 10–20% av alle småbarn får feber etter MMR-vaksine. Lette infeksjoner med feber er imidlertid meget vanlig i annet leveår, også hos dem som ikke blir vaksinert. I en finsk tvillingundersøkelse fikk den ene tvillingen MMR-vaksine og den andre placebo. Foreldrene førte «bivirkningsdagbok» for begge. Etter tre uker ble vaksinasjonen gjen tatt på omvendt måte. Resultatene viste at det bare var 5% høyere forekomst av feber hos den tvillingen som hadde fått ekte vaksine (6). Resten representerte vanlige infeksjoner for et barn i den alderen. De samme forfatterne har også vist at fordi man velger å vaksinere barna i en frisk periode, og småbarn mellom ett og to år er mye småsyke, vil forekomsten av vanlige forkjølelssymptomer etc. øke hos så vel vaksinerte som hos barn som har fått placebo, i de første 7–9 dagene etter vaksinerings. Barna går simpelt hen tilbake fra å være uvanlig friske til sin vanlige helsetilstand. Dette beskrives gjerne som «den friske vaksineeffekten» (the healthy vaccinee effect) og kan ifølge forfatterne forklare mange av de symptomer som tilskrives vaksiner (7).

En vanlig oppfatning, også blant helsepersonell, er at vaksiner kan føre til den sykdommen det vaksineres mot. De aller fleste vaksiner inneholder imidlertid ikke levende komponenter og kan således ikke forårsake

infeksjonssykdommer. Unntakene er de få vaksiner som består av levende, svekkede agenser, som vaksiner mot meslinger, kusma, røde hunder og vannkopper. Hvis disse vaksiner forårsaker sykdom, har «vaksinesykdommen» en inkubasjonstid som andre infeksjoner. «Minimeslinger» eller tilsvarende røde hunder og kusma, forekommer etter en inkubasjonstid på 5–12 dager. Vaksineinfeksjonene er imidlertid alltid mindre alvorlige enn infeksjoner med «vilt» virus av meslinger, kusma og røde hunder vil være.

Vaksinerreaksjoner som er nevnt her, er aldri farlige i seg selv. Derimot kan det være farlig å oppfatte vaksiner som årsak til en febersykdom og derfor unnlate å gjøre de undersøkelser og vurderinger man ellers ville gjort. Det kan få dramatiske følger hvis en meningitt blir oversett i tidlig fase, fordi personen fikk vaksine en dag eller to tidligere.

Sjeldne vaksinerreaksjoner

Reaksjoner som i vaksinesammenheng kalles sjeldne, opptrer hos mindre enn én av 10 000 vaksinerte. Så sjeldne reaksjoner kan være vanskelige å avsløre før vaksinen tas i vanlig bruk, selv om de kliniske utprøvingene omfatter svært mange personer – gjerne langt flere enn 10 000. I dag er man klar over denne risikoen. Legemiddelmyndighetene vil derfor vanligvis kreve meget detaljert overvåking av mulige reaksjoner i den første tiden etter at vaksiner er tatt i bruk. En slik overvåking førte til at man ble klar over en mulig sammenheng mellom vaksiner mot rotavirus og invaginasjon (7) (ramme 1). Vaksinen ble trukket fra markedet så fort det forelå data for at årsakssammenheng var sannsynlig. Ytterligere undersøkelser kan tyde på at vaksinen var årsak til mange tilfeller av tarminfeksjoner, og at invaginasjon nærmest var «toppen av isfjellet» (8).

Situasjonen er vanskeligere når det dukker opp mistanke om at en vaksine som er brukt i mange år, er årsak til alvorlige hendelser som hittil ikke er erkjent. Mistanken kan oppstå på forskjellige måter – hos forskere, publikum eller leger. Utgangspunktet for mistanken er gjerne enkelte episoder der det er tidsmessig sammenheng med vaksinerings. Ofte dreier det seg om en tilstand som opptrer spontant i den aktuelle aldersgruppen, men der pårørende eller andre lurte på hvorfor akkurat dette barnet ble rammet (tab 2).

I dag oppstår slike mistanker ved registre som tar imot meldinger om vaksinerreaksjoner. Det amerikanske vaksinerreaksjonsregisteret (Vaccine Adverse Event Registration System; VAERS) har vist seg særlig nyttig i denne sammenheng. Systemet tar imot meldinger fra pasienter, helsepersonell og apotek og stiller ikke store krav til dokumentasjon (9). Hensikten er å gjøre systemet så lett tilgjengelig at det oppfanger eventuelle signaler, ikke å påvise årsakssammenheng eller samle informasjon om alle hendelser. Slike signaler må følges opp, raskt og grunn-

Tabell 1 Vaksinerreaksjoner som kan skape bekymringer

Vaksine	Reaksjonstype	Kommentar
Difteri- og tetanusvaksine	Store lokalreaksjoner (rubor, hevelse, ømhet), ofte av flere dagers varighet. Av og til feber	Kan likne erysipelas, men gir bare lett forhøyet CRP. Ikke grunnlag for antibiotikabehandling
MMR-vaksine ¹	Lette tilfeller av de aktuelle sykdommene etter 5–12 dager	Ufarlig. Smitte til ikke-immune aldri beskrevet
MMR-vaksine ¹	Trombocytopeni hos 1 av 30 000–40 000 vaksinerte	Oftest forløp som mild ITP ² . Trombocytopeni ses hos ca. 1 av 3 000 etter rubella
Rubella	Leddsymptomer	Ikke økt forekomst av kroniske leddlidelser

¹ Vaksine mot meslinger, kusma og røde hunder
² Idiopatisk trombocytopenisk purpura

Tabell 2 Noen mistenkte alvorlige vaksinerreaksjoner

Vaksine	Reaksjon	Mulig årsakssammenheng
Kopper	Encefalitt	Ja
Helcellevaksine mot kikhoste	Encefalopati	Sannsynligvis ikke
MMR ¹	Autisme	Nei
Hepatitt B	Multipel sklerose	Sannsynligvis ikke
Influenza	Guillain-Barrés syndrom	1:100 000 ved svineinfluenzavaksine, benyttet i USA 1976. 1:1 mill ved senere vaksiner
Vaksiner med thiomersal	Autisme, hjerneskade	Ingen holdepunkter til nå

¹ Vaksine mot meslinger, kusma og røde hunder

dig. Det første skritt vil ofte være en pasientkontrollundersøkelse, der man finner ut om personer med den aktuelle tilstanden i større grad har fått vaksine enn en tilfeldig valgt kontrollgruppe. Oftest begrenses studien til en bestemt tidsperiode etter vaksinerings, avhengig av hva man ser som mulig mekanisme for utløsning av reaksjonen. Mange mistanker kan avkreftes på denne måten (10).

Hvis en begrenset pasientkontrollundersøkelse styrker hypotesen om en årsakssammenheng, kan det være nødvendig med større epidemiologiske undersøkelser med forskjellig metodikk for å nå frem til et sikkert svar. Men en tilstrekkelig stor undersøkelse kan i seg selv si noe om forekomsten av problemet, slik man gjennom en intervjuundersøkelse fastslo forekomsten av Guillain-Barrés syndrom etter influensavaksinerings til ca. én på 1 million vaksinerte (11).

Vaksinene i barnevaksinasjonsprogrammet gis i en alder der alvorlig tilstander debuterer eller oppdages (krampetilstander, krybbedød, autisme m.m.). Det kan ikke unngås at sykdomsdebut i en del tilfeller faller sammen med vaksineringsen i tid. Da er grundig klinisk undersøkelse viktig. Vaksinerereaksjoner gir imidlertid svært sjelden spesifikke funn. Det eneste unntaket vil være hendelser som skyldes infeksjon med levende agens fra vaksinen, der spesifikke mikrobiologiske undersøkelser kan vise at det dreier seg om infeksjon med vaksinevirus eller BCG-bakterier, ikke infeksjon med naturlige bakterier eller virus. Det gjør det vanskelig å avgjøre om vaksinen er (medvirkende) årsak til sykdommen i det enkelte tilfellet. Mistenkte vaksinerereaksjoner bør derfor utredes på bakgrunn av symptomene som om pasienten ikke var blitt vaksinert, så andre mulige årsaker og behandlingsmuligheter ikke blir oversett. Mangelen på spesifikke funn gjør at sammenstilling av tilgjengelig viten er nødvendig for å skille mellom tilfeldig sammenfall i tid og årsakssammenheng (ramme 2) (12, 13).

I enkelte situasjoner får en hypotesen om sammenheng mellom vaksine og alvorlig sykdom fotfeste hos publikum så fort mistanken er reist. Mistanken kan da være vanskelig å tilbakevise, selv om store og godt gjennomførte undersøkelser taler sterkt imot årsakssammenheng. Det er aldri mulig å vise med 100% sikkerhet at noe ikke henger sammen. Mistanken om at MMR-vaksine kunne føre til autisme er et eksempel på dette (ramme 3) (14–17). Mistanken har ført til vaksinasjonsmotstand og lav vaksinasjonsdekning gjennom flere år, særlig i engelsktalende land, og er en medvirkende årsak til at det nå stadig er utbrudd av meslinger i forskjellige europeiske land (18, 19).

Behov for registrering og åpenhet

Blant alle som arbeider med vaksiner er det i dag enighet om at registrering av vaksinerereaksjoner og åpenhet om det man finner er

viktig. Her samarbeider vaksineprodusenter, legemiddelmyndigheter og de som har ansvar for sykdomsforebygging og vaksinasjonsprogrammer. Nye vaksiner får av og til markedsføringstillatelse på betingelse av at bruken de første årene blir fulgt opp med spesiell overvåking av vaksinerereaksjoner, enten i form av kliniske utprøvinger (fase 4) eller som overvåkingsprogram. Vaksineprodusentene er pådrivere og hjelper til å sette opp overvåkingsprogram i samarbeid med den myndighet som har ansvaret for registrering av vaksinerereaksjoner. Dette er nødvendig for å opprettholde vaksinens troverdighet og dermed den forebyggingsmuligheten vaksinene innebærer.

Overvåking i Norge

Alvorlige reaksjoner knyttet til programvaksiner har vært meldingspliktig til System for vaksinasjonskontroll (SYSVAK) siden 2003 (før dette til Meldesystem for infeksjonssykdommer). Årlig meldes ca. 350 reaksjoner i Norge. For å gjøre systemet best mulig i stand til å fange opp signaler, har Helse- og omsorgsdepartementet bestemt at også mistanke om vaksinerereaksjoner skal meldes (20). Meldingsplikten er lagt til helsepersonell (leger og helsesøstre). Systemet registrerer ikke meldinger fra privatpersoner. Hvis privatpersoner henvender seg til SYSVAK og forteller om mulige vaksinerereaksjoner, blir de oppfordret til å ta det opp med helsestasjon eller lege og be om at hendelsen blir meldt. Hvis hendelsen har ført til konsultasjon hos lege eller sykehusinnleggelse, har Folkehelseinstituttet, som ansvarlig for SYSVAK, tillatelse etter forskriften til å innhente tilleggsopplysninger slik at informasjonen om hendelsen blir så fullstendig som mulig.

Alvorlige og uventede vaksinerereaksjoner er også meldingspliktige til Legemiddelverket, på samme måte som alle andre legemiddelreaksjoner. Et dobbelt meldingssystem kan imidlertid være uheldig og føre til at begge systemene blir mindre fullstendige enn ønskelig. Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet har derfor utviklet samarbeidsrutiner som skal sikre utveksling av meldinger etter nærmere regler.

Veien fremover

Oppfatningen om et «risikofritt samfunn» har i noen grad fått fotfeste i vår del av verden. I det ligger det at egentlig bør det aldri skje noe galt for noen av oss. Hvis personer rammes av alvorlige sykdommer eller hendelser, skyldes det at noen har gjort noe de ikke burde. I denne tankegangen kommer vaksiner, som et valgt tiltak, lett i søkelyset. Samtidig er fortsatt stor oppslutning om vaksinasjonsprogrammet en forutsetning for å beholde gevinstene ved allmenn vaksinasjon. Derfor er kravene til sikkerhetsdokumentasjon før vaksiner tas i bruk i dag sannsynligvis så strenge som de kan være, hvis det i det hele tatt skal være mulig å få tatt i bruk nye vaksiner.

Ramme 2

- Institute of Medicine (IOM) i USA har gjort en viktig jobb med å gå gjennom foreliggende litteratur på vaksinefeltet og gi klare vurderinger av hva foreliggende kunnskap sier om årsakssammenheng (12, 13). Her konkluderes det bl.a. med at det ikke er holdepunkter for årsakssammenheng mellom hellekkehøstevaksine og krybbedød eller afebrile krampes.
- The Brighton Collaboration består av en gruppe fagpersoner på vaksinefeltet som har påtatt seg oppgaven med å utvikle kasusdefinisjoner og vurdere årsakssammenheng for en rekke tilstander som opptrer etter vaksinerings. Stoffet finnes på deres hjemmeside www.brightoncollaboration.org

Ramme 3

- En beskrivelse av 12 barn med symptomkomplekset inflammatorisk tarmsykdom og autisme reiste en hypotese om at bildet kunne være forårsaket av MMR-vaksine (14). På bakgrunn av hypotesen ble det startet en rekke store, epidemiologiske undersøkelser (15, 16). Ingen av disse studiene bekreftet mistanken om årsakssammenheng. Særlig viktig var en dansk undersøkelse, der man på grunnlag av registerdata kunne vise at det ikke var høyere forekomst av autisme hos vaksinerte enn hos uvaksinerte (16).
- Hypotesen fikk imidlertid stor publisitet, særlig i engelsktalende land, men også i Norge (17). Publisiteten førte til betydelig usikkerhet rundt MMR-vaksinen, fallende vaksinasjonsdekning i mange land og utbrudd av meslinger med komplikasjoner og dødsfall (18, 19). Det tok mer enn fem år før situasjonen roet seg så mye at vaksinasjonsdekningen igjen nærmet seg utgangsnivået

Som helsepersonell kan vi bidra ved å være åpne, fortelle om hva som blir gjort og hva vi vet, både av positiv og negativ art. Alt helsepersonell må gjøre det som er mulig for å unngå mistanker om en «skjult agenda» eller ønsker om å holde informasjon borte fra publikum. Det krever kunnskap om hva vaksiner består av og hvilke hendelser de kan eller ikke kan utløse. Det krever ikke minst tid, innlevelse og vilje til å ta foreldrenes bekymringer på alvor ved å diskutere deres problemer og oppfatninger på en åpen måte.

Oppgitte interessekonflikter: Hanne Nøkleby har ingen oppgitte interessekonflikter. Marianne A. Riise Bergsaker har deltatt i en helseøkonomisk evaluering av pneumokokkvaksine, initiert av Wyeth Lederle, og på et rådgivningsmøte arrangert av samme firma.

Litteratur

1. Gaustad V. Koppevaksinasjon. Tidsskr Nor Lægeforen 1971; 91: 137–9.
2. Lahelle O. Virusvaksiner (rundebordskonferanse). Tidsskr Nor Lægeforen 1971; 91: 140–6.
3. Ball LK, Evans G, Bostrom A. Risky business: challenges in vaccine risk communication. Pediatrics 1988; 101: 453–8.
4. Carlsson RM, Claesson BA, Kayhty H et al. Studies on a Hib-tetanus toxoid conjugate vaccine: effects of co-administered tetanus toxoid vaccine, of administration route and of combined administration with an inactivated polio vaccine. Vaccine 1999; 18: 468–78.
5. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. Lancet 1986; 1: 939–42.
6. Virtanen M, Peltola H, Paunio M et al. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccinee effect of measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics 2000; 106: E62.
7. Murphy TV, Garguillo GM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001; 344: 564–72.
8. Haber P, Chen RT, Zanardi LR et al. An analysis of rotavirus vaccine reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System: more than intussusception alone? Pediatrics 2004; 113: 353–9.
9. Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT et al. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. VAERS Working Group. Vaccine 1999; 17: 2908–17.
10. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med 2001; 344: 327–32.
11. Lasky T, Terracciano GJ, Magder R et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 Influenza vaccines. N Engl J Med 1998; 339: 1797–1801.
12. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, red. Adverse effects of pertussis and rubella vaccines. Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press, 1991.
13. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, red. Adverse effects associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality. Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press, 1994.
14. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A et al. Ileal-lymphodi-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998; 351: 637–41. Tilbaketrukket Lancet 1998; 351: 637–41.
15. Taylor B, Miller E, Farrington CP et al. Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. Lancet 1999; 353: 2026–9.
16. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. N Engl J Med 2002; 347: 1477–82.
17. Nøkleby H. Vaksinasjon, inflammatorisk tarmsykdom og autisme – er det noen sammenheng? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2679.
18. McBrien J, Murphy J, Gill D et al. Measles outbreak in Dublin, 2000. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 580–4.
19. Ianuzzio S, Ciofi M, Huberty-Krau P et al. Measles Surveillance annual report 2004. www.Euvac.net (8.6.2006).
20. Om SYSVAK-register-forskriften. Forskrift av 20. juni 2003 nr. 739. Rundskriv I-12/2003. Oslo: Helsedepartementet, 2003.

Manus ble mottatt 8.6. 2006 og godkjent 17.8. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.