

Vaksinasjon mot svineinfluensa 2009

Direktør Geir Stene-Larsen i Folkehelseinstituttet hevder i Tidsskriftet nr. 7/2012 at svineinfluensavaksinen Pandemrix var klinisk testet og at min påstand i en lederartikkel i Tidsskriftet nr. 5/2012 om at den ikke var klinisk testet derfor er feil (1, 2). Jeg burde naturligvis ha uttrykt meg annerledes, for «ikke klinisk testet» er et svært upresist begrep. Jeg burde i stedet ha skrevet «ikke tilstrekkelig klinisk testet». Og ganske særlig ikke tilstrekkelig klinisk testet til å anbefale vaksinerings av hele den norske befolkning. Det er poenget.

Mye kan kalles klinisk testing av et legemiddel: Alt fra de aller tidligste små forsøk på mennesker – gjerne utført av legemiddelprodusenten selv – for å se om legemidlet er farlig, dvs. har hyppige og alvorlige bivirkninger (fase 1-studier), til omfattende studier som veier effekt mot bivirkninger av både alvorlig og mindre alvorlig grad (fase 3-studier). Vanligvis er solide fase 3-studier et minimumskrav for å få et legemiddel godkjent av legemiddelmyndighetene. Og fordi heller ikke disse studiene er i stand til å plukke opp sjeldne, men alvorlige bivirkninger, krever legemiddelmyndighetene stadig oftere systematiske oppfølgingsstudier (fase 4-studier). Altså mer enn ordinær bivirkningsrapportering.

Hvordan man veier potensiell effekt av et legemiddel mot potensielle bivirkninger, avhenger av den pasientgruppen legemidlet skal brukes på. For alvorlig syke pasienter med få behandlingsalternativer aksepteres selv ganske alvorlige bivirkninger hvis det er en mulighet for effekt. For en frisk befolkning som står overfor en sykdom som er ufarlig for de aller fleste, må det være svært god dokumentasjon av effekt for at man skal kunne akseptere noen bivirkninger – hyppige eller sjeldne – overhodet.

Stene-Larsen og Folkehelseinstituttet hevder at vaksinen var klinisk «godt nok» testet, selv om man først og fremst hadde testet en liknende vaksine mot et annet virus – nemlig fugleinfluensaviruset H5N1. Men responsen på selve viruset er jo avgjørende for både virkninger og bivirkninger av vaksiner, så studiene av vaksinen mot fugleinfluensa hadde begrenset direkte overføringsverdi til svineinfluensa.

Stene-Larsen skriver at Folkehelseinstituttet utsatte beslutningen om å anbefale svineinfluensavaksinen til alle «helt til 23.10. 2009» fordi «denne datoen hadde vi trygghet for at Pandemrix ikke ga hyppige, alvorlige bivirkninger». Her er en logisk brist. Når man skal anbefale en vaksine til hele den friske befolkningen og man vet at sykdommen er ufarlig for de aller fleste, er det ikke tilstrekkelig at vaksinen ikke gir «hyppige, alvorlige bivirkninger» – altså er farlig. Man må også være tilstrekkelig

sikker på at effekten er så god at den oppveier risikoen for de sjeldne, men alvorlige bivirkninger som vanligvis oppstår, dessverre også for denne vaksinen.

Charlotte Haug
Tidsskriftet

Charlotte Haug (f. 1959) er dr.med. i infeksjonsimmunologi fra Universitet i Oslo og har en mastergrad i helsetjenesteforskning fra Stanford University. Hun har vært redaktør av *Tidsskrift for Den norske legeforening* siden 2002. Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Stene-Larsen G. Vaksinasjon mot pandemisk influensa 2009. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 786–7.
2. Haug C. Hva visste de, og når visste de det? *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 505.



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Dopinganalyser ikke på trygg grunn

I kommentarer til den såkalte Tysse-saken (1) påstår Hemmersbach og medarbeidere at dopinganalysene står på trygg grunn og er feilfrie (2). Dette utsagnet er oppsiktsvekkende, tatt i betraktning av at 94 uavhengige fagekspertter, inkludert 45 profesorer, har signert på at data fremskaffet ved WADA-laboratoriet i Roma ikke påviser CERA i Tysse urin. Se også tilsvar fra Waaler og medarbeidere (3). Av de to anvendte metoder har isoelektroforese (IEF)-metoden gitt resultater av svært dårlig kvalitet, hvilket gjør det vanskelig å tolke dataene. Disse har WADA forsøkt å forbedre ved å manipulere rådata med klipping og liming, slik det fremkom under Idrettens voldgiftsrett (CAS) i Lausanne. Bakgrunnen for manipuleringen er at det tekniske dokument som WADA har utgitt, krever fire proteinbånd som skal korrespondere med bånd i CERA-referanseprotein. Dette kriteriet var helt klart ikke oppfylt. Under CAS-høringene ble de tekniske krav om fire korresponderende bånd endret til å bety at det må være fire proteinbånd i CERA-området på IEF-analysene. Juristene i domspanelet aksepterte denne endringen, som vesentlig svekker kravene til en positiv prøve.

Ved usikre IEF-analyseresultater kan SDS-PAGE-analyser bli brukt. I Tysse tilfelle viser denne analysen at ikke noen av proteinene korresponderer med CERA-referanseprotein. Et meget svakt proteinbånd som vandrer lenger enn CERA ble av WADA hevdet å påvise dette. Dette svake proteinbåndet detekteres imidlertid også i kontrollurin, hvilket entydig viser at Tysse prøve ikke inneholder CERA.

WADA valgte å overse denne analysen, noe domspanelet i CAS aksepterte. Professor Werner Franke, en fremragende cellebiologisk forsker som er kjent for å ha avslørt den systematiske doping i det tidligere Øst-Tyskland, vitnet per telefon under saken. Han konkluderte med at SDS-PAGE er en mer pålitelig analyse enn isoelektroforese ved separasjon av slike molekyler og at fraværet av proteinbånd i CERA-posisjon på SDS-PAGE viser at det ikke er CERA i prøven. I domspremissene ble dette forvrengt til at Franke mener at «SDS-PAGE analysis is completely unreliable and cannot be used to convict or to sentence an athlete for doping».

WADA har nektet å utføre alternative analyser av urinprøven eller tillatt at prøven ble analysert ved et annet WADA-akkreditert laboratorium. Dette er ett av flere eksempler som viser at WADA ikke er interessert i at vitenskapelige fakta skal frembringes i denne saken. For dem som er interessert i å lese en mer utfyllende diskusjon av disse analysene, anbefaler vi våre to kronikker i Bergens Tidende, skrevet etter saksbehandlingen i hhv. Oslo (4) og Lausanne (5). Vi var de eneste norske fagpersonene som deltok under saksbehandlingen begge steder. Vi ønsker å presisere at vi ikke har mottatt økonomisk vederlag for vår involvering i denne saken.

Bjarne Østerud
Tromsø

Tore Skotland
Oslo

Bjarne Østerud (f. 1940) er professor i biokjemi ved Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø. Hans spesialfelt er hemostase og trombose, og han er medlem av styret for the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har vært fagkyndig for Tysse i saken, men har ikke mottatt økonomisk kompensasjon for dette.

Tore Skotland (f. 1947) er biokjemiker og dr.philos. Han ledet i mange år arbeid med bioanalyse av kontrastmidlene utviklet av Nycomed/Amersham/GE Healthcare og er nå gjesteforsker ved Senter for kreftbiomedisin (Senter for fremragende forskning) ved Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har vært fagkyndig for Tysse i saken, men har ikke mottatt økonomisk kompensasjon for dette.

Litteratur

1. Waaler HT, Siem H, Aalen OO. Kan vi stole på dopingtestingen? *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 1760–1.
2. Hemmersbach P, Drange M, Rabin O et al. Dopinganalyse på trygg grunn. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 130.

>>>

3. Waaler HT, Siem H, Aalen OO. Fortsatt utifredstillende om dopinganalyse. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 267.
4. Skotland T, Oftebro H, Østerud B. Erik Tysse er uskyldig. www.bt.no/meninger/kronikk/Erik-Tysse-er-uskyldig-1755628.html 24.2.2012.
5. Skotland T, Østerud B. Idrettens domssystem må endres. <http://blogg.bt.no/preik/2011/10/10/idrettens-domssystem-ma-endres/> [24.2.2012].

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no



Hva er årsaken til palatal tremor?

Karl Bjørnar Alstadhaug & Søren Jacob Bakke hevder i Tidsskriftet nr. 3/2012 at synkron utladning fra nevronene i oliva inferior er årsak til palatal tremor (1). Undertegnede tror at de med dette har latt seg lure av en meget utbredt myte i nevrologisk litteratur.

Oliva inferior er den viktigste precerebellære kjernen i medulla oblongata. Den mottar afferente fibre fra ryggmargen og mange deler av hjernen. Efferente fibre går utelukkende til lillehjernen. Toveisforbindelsene mellom oliva inferior og lillehjernen er organisert etter et spesielt sonemønster (2), men ikke slik at hele eller deler av oliva er spesielt relatert til ganen. Den og nærliggende muskler er imidlertid innervert fra nucleus ambiguus, med motornevroner som ligger dorsalt for oliva inferior. Nevroner i retikulærsubstansen rundt denne kjernen har rytmiske fyringsegenskaper og regnes som ansvarlige for tygging og svelging. Kane & Thach (3) har derfor foreslått at palatal tremor skyldes tap av descenderende inhibitorisk kontroll av disse retikulære nevronene. Dette vil kunne gi rytmisk stimulering av motornevronene i nucleus ambiguus (og av og til i andre motoriske hjernenervekjerner), noe som igjen fører til ufrivillige rytmiske bevegelser i ganen og eventuelt i omkringliggende muskler. Derfor kan palatal tremor av og til være et isolert fenomen, av og til være ledsaget av tilsvarende tremor i annen gjellebuederivert muskulatur.

Cellene i oliva inferior er forbundet med elektriske koblinger som normalt blokkeres av GABAerge synapser. Skade på inhibitoriske fibre fra lillehjernen kan føre til at

blokkeringen opphører, slik at oliva inferior begynner å fungere som et elektrisk syncytium der cellene fyrer synkront med frekvens rundt 10 Hz. Hypertrofisk olivadegenerasjon antas å oppstå gradvis som følge av dette. Men det er vanskelig å forstå hvordan elektrisk aktivitet og generell skade i oliva skulle kunne gi fokal ufrivillig bevegelse i form av palatal tremor, som dessuten har mye langsommere frekvens.

Hypertrofisk olivadegenerasjon blir funnet i kanskje halvparten av tilfellene med palatal tremor. Men hypertrofisk olivadegenerasjon forekommer også uten at palatal tremor kan observeres.

Descenderende inhibitoriske fibre til oliva inferior og til retikulærsubstansen rett dorsalt går sammen gjennom hjernestammen. En liten lesjon kan derfor i mange tilfeller tenkes å affisere begge baner. Derfor virker det sannsynlig at palatal tremor og hypertrofisk olivadegenerasjon i stedet er to i utgangspunktet uavhengige fenomener, men som ofte kan opptre samtidig på grunn av felles årsak (3, 4).

Espen Dietrichs
Oslo

Espen Dietrichs (f. 1956) er spesialist i nevrologi, avdelingssjef ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, og professor ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Han tok sin medisinske doktorgrad i 1982 på eksperimentelle neuroanatomiske studier av blant annet forbindelsene mellom oliva inferior og lillehjernen.
Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Alstadhaug KB, Bakke SJ. Palatal myoklonus. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 300.
2. Brodal A, Kawamura K. Olivocerebellar projection: a review. Adv Anat Embryol Cell Biol 1980; 64: IVIII, 1–140.
3. Kane SA, Thach WT. Palatal myoclonus and function of the inferior olive: are they related? I: Strata P, red. Experimental Brain Research Series 17: The olivo-cerebellar system in motor control. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag, 1989: 427–60.
4. Dietrichs E, Heier MS, Faye-Lund H et al. Bulbar myoclonus without palatal myoclonus. A hypothesis on pathophysiology. Eur J Neurol 1999; 6: 367–70.

K.B. Alstadhaug & S.J. Bakke svarer:

Det er, som bemerket av Espen Dietrichs, en utbredt oppfatning at det er cellene i oliva inferior som genererer de 2–3 Hz rytmiske sammentrekningene i ganen som karakteriserer palatal tremor. Dietrichs

argumenterer med tyngde og overbevisning for at denne årsaksforklaringen er feil, gir sin støtte til en alternativ teori av Kane & Thach fra 1989, og kan meget vel ha rett (1). Teorien tar imidlertid ikke i betraktning de okulære oscillasjonene (2) som også ofte ses ved hypertrofisk olivadegenerasjon (3). En amerikansk forskningsgruppe imøtegår samtlige av de klassiske argumentene som Dietrichs presenterer (4–6), og konkluderer i en artikkel fra 2010 i det anerkjente tidsskriftet *Brain* med at «... oculopalatal tremor oscillations originate in the hypertrophic inferior olive and are amplified by learning in the cerebellum» (6).

Karl Bjørnar Alstadhaug
Nevrologisk avdeling
Nordlandssykehuset

Søren Jacob Bakke
Nevroradiologisk seksjon
Oslo universitetssykehus

Karl Bjørnar Alstadhaug (f. 1972) er spesialist i nevrologi, overlege og førsteamanuensis. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Søren Jacob Bakke (f. 1946) er overlege. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Nishie M, Yoshida Y, Hirata Y et al. Generation of symptomatic palatal tremor is not correlated with inferior olivary hypertrophy. Brain 2002; 125: 1348–57.
2. Deuschl G, Toro C, Hallett M. Symptomatic and essential palatal tremor. 2. Differences of palatal movements. Mov Disord 1994; 9: 676–8.
3. Alstadhaug KB. Oculopalatal and cerebellar limb tremor due to hypertrophic olivary degeneration. Eur J Neurol 2007; 14: e6–7.
4. Hong S, Leigh RJ, Zee DS et al. Inferior olive hypertrophy and cerebellar learning are both needed to explain ocular oscillations in oculopalatal tremor. Prog Brain Res 2008; 171: 219–26.
5. Liao K, Hong S, Zee DS et al. Impulsive head rotation resets oculopalatal tremor: examination of a model. Prog Brain Res 2008; 171: 227–34.
6. Shaikh AG, Hong S, Liao K et al. Oculopalatal tremor explained by a model of inferior olivary hypertrophy and cerebellar plasticity. Brain 2010; 133: 923–40.

RETTELSE

Doktoravhandlinger

Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 772–4

I Tidsskriftet nr. 6/2012 skal det på side 772 øverst i høyre spalte stå:
Pål Gunnar Larsson, *dr.philos.*

Vi beklager feilen. Den er rettet i nettutgaven.