

En analyse af EMA's kritik af 3 danske videnskabelige publikationer vedrørende rapporterede bivirkninger fra danske piger og kvinder opstået i tilslutning til HPV-vaccination

Et responsum til offentlig brug – version 3.0



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 November 2015
EMA/762033/2015
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Assessment report

Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004

Human papillomavirus (HPV) vaccines

Udarbejdet af

Torben Palshof
10. december 2015



Indhold

Indledning.....	2
1 Det danske sundhedsvæsens indsats i problemkomplekset.....	3
2 Sundhedsstyrelsens anmodning om en vurdering af HPV-vaccinens bivirkninger.....	4
EMA´s kritik af 3 danske HPV-publikationer	
3 Videnskabelige grundlag.....	6
3a	
3b.....	7
4 Patientmaterialet	
4a – 4f	
5 Metoder/De kliniske observationer/Resultater/Diskussion.....	8
5a - 5e	
5f - 5j.....	9
6 Samlet vurdering af EAM kritik og den videnskabelige kvalitet af de 3 danske publikationer	
6.1 EMA´s rapport samt kritik af de 3 danske HPV-publikationer	
6.2 Den videnskabelige kvalitet af de 3 danske publikationer.....	10
7 Offentlig kritik.....	11
7.1 Konsekvenserne af den rejste kritik	
7.2 Rehabilitering af det videnskabelige omdømme	
8 Synkope- og de regionale udredningscentres fremtidige rolle	
9 Referencer.....	12

Indledning

Interessen for problemstillingen udspringer fra egen deltagelse i et fagligt panel som skulle rådgive om man burde vælge den bi-(Cervarix[®]) eller den quadrivalente (Gardasil[®]) i det nationale vaccinationsprogram. I denne proces blev der mulighed for at få kendskab til de prækliniske data samt de forsøgsprogrammer som var gennemført.

Det fremgik ikke – og gør det stadig ikke – at nogen af vaccinerne kan forhindre den endelige transformation af de præmaligne forandringer i at udvikle sig til en regulær cancersygdom.

Der forelå på det tidspunkt patientsikkerheds data fra en række kontrollerede studier, som ikke påviste, at der var alvorlige bivirkninger som fx POTS.

Dette er grundlaget og baggrunden for, at jeg nøje har fulgt de løbende oplysninger om mistanke om at der kan være tilknyttet alvorlige bivirkninger til HPV-vaccinen – især på de offentlige platforme - dvs. medierne, Sundhedsstyrelsen- og Kræftens Bekæmpelses hjemmesider og deres presseklip.

Jeg har gennem årene givet faglig rådgivning til en række medier, organisationer og foreninger, i denne sag dog alene til Kræftens Bekæmpelse.

Undertegnede har ikke opdaterede faglige forudsætninger til at bedømme den videnskabelige styrke i såvel EMA's som forfatterne argumenter for deres videnskabelige fortolkninger, hypoteser og synspunkter.

Gennemgangen er derfor primært baseret på om de af EMA rejste kritikpunkter har faktisk baggrund i de enkelte publikationer, samt om kritikken er videnskabelig funderet.

En mangeårig erfaring for udformning og gennemførelse af videnskabelige kliniske forsøgsprotokoller udgør også baggrunden for, at vurdere om kritikken er baseret på de videnskabs-teoretiske paradigmer, som den kliniske forskning skal respektere. Kompetencegrundlaget er suppleret med review-opgaver for række videnskabelige tidsskrifter, samt videnskabelige organisationer.

Jeg er ikke i tvivl om, at vaccinen virker ved, at den stopper/hæmmer udviklingen af de præmaligne forandringer, samt at dette sammen med det nationale screeningsprogram kan nedsætte morbiditeten og mortaliteten i en gennemvaccineret befolkning. Endvidere at hyppigheden af kønsvortes reduceret hos kvinder og mænd.

Men patientsikkerheden må vægtes meget højt, idet der er tale om en meget stor gruppe af raske personer, som udsættes for potentielt alvorlige bivirkninger – med ukendt prognose - som kan overtrumfe de gevinster, som vaccinen medfører.

Dette kræver, at der er fokus herpå gennem en løbende og systematisk indsamling af sikkerhedsdata, som fortolkes og analyseres i kliniske og eksperimentelle forskningsprojekter.

Det er håbet, at denne analyse kan stimulere til en faglig dialog blandt områdets eksperter. Ligeledes at tilbagemeldinger til analysen sikrer, at faktuelle fejl rettes, ligesom der kan indskrives tilføjelser af supplerende aspekter.

Jeg har efter udarbejdelse af responsum den 30. november anmodet første- og sidste forfatterne på publikationerne om kommentarer og angivelse af eventuelle faktuelle fejl.

Dyssegård, den 1.,5.,10. december 2015,



Torben Palshof
speciallæge, dr.med.
e-mail: tp@oncology.au.dk
hjemmeside: www.torbenpalshof.dk

1 Det danske sundhedsvæsenets indsats i problemkomplekset

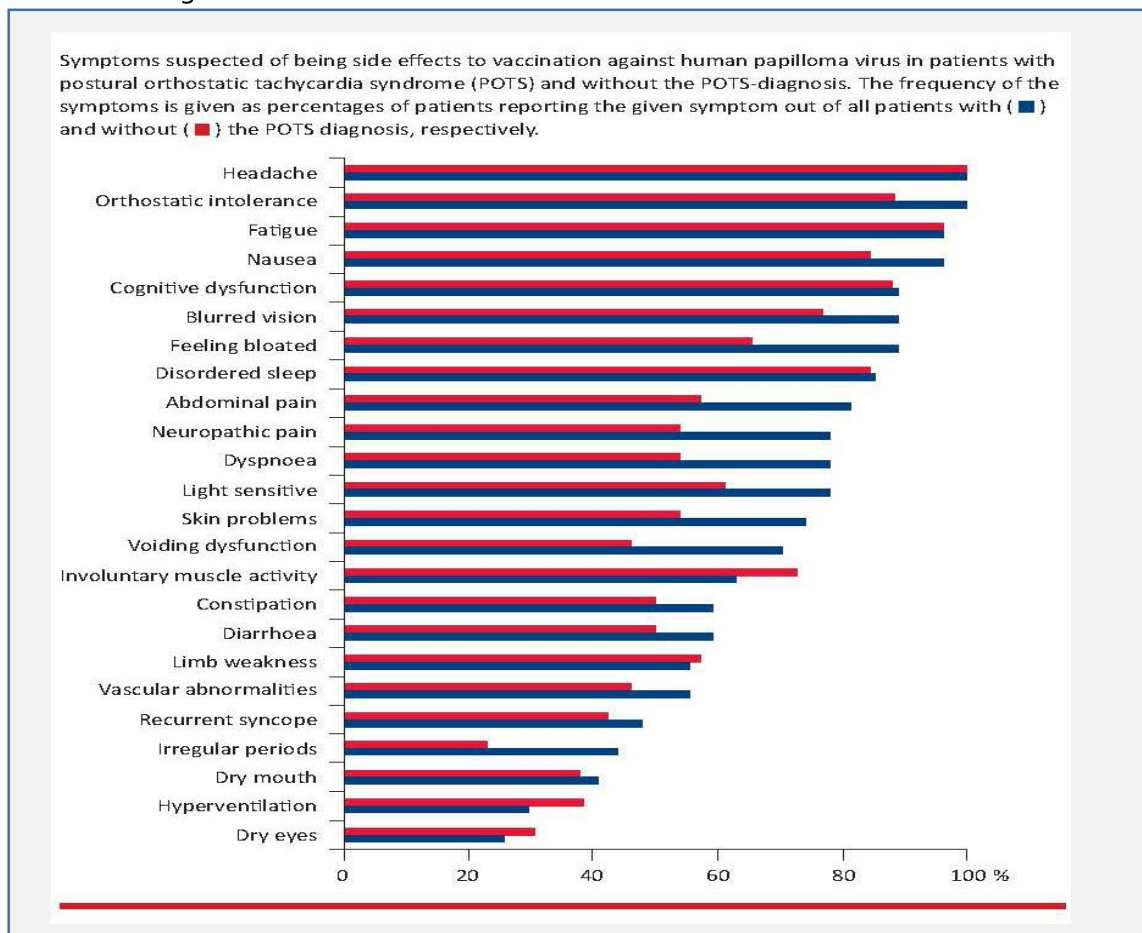
Syndrom- og symptomkomplekset – som beskrives i de 3 danske publikationer - eksisterer med en ukendt hyppighed blandt kvinder/piger uanset deres HPV-vaccinationsstatus. Et udokumenteret skøn er, at antallet af årlige tilfælde med POTS blandt piger og yngre kvinder, vil udgøre ca. 400 i den danske baggrundsbefolkning [1].

Sundhedsvæsenet har desværre endnu ikke etableret en velfungerende og målrettet indsats for det stigende antal patienter, som beretter at deres symptomer indtrådte i relation til HPV-vaccinationen. En koordineret forventes iværksat i begyndelsen af 2016.

At det ikke er opbygget tidligere er forståeligt, idet der er tale om et mix af 5 hovedsyndromer, som kan iblandes symptomer fra yderligere 8 forskellige kategorier [2].

The 5 main categories were: *severe fatigue, neurologic symptoms, circulatory symptoms, pain and headache and the 8 additional categories: autonomic imbalance, abdominal discomfort, urinary tract and the 8 additional categories: autonomic imbalance, abdominal discomfort, urinary tract. Details of definition of the categories and symptoms is provided in appendix 1* [2].

Nedenstående figur angiver hyppigheden af symptomer hos 53 patienter undersøgt på Synkopecenteret [3]. De blå og røde bærer angiver hyppigheden respektivt hos de med og de uden POTS diagnosen.



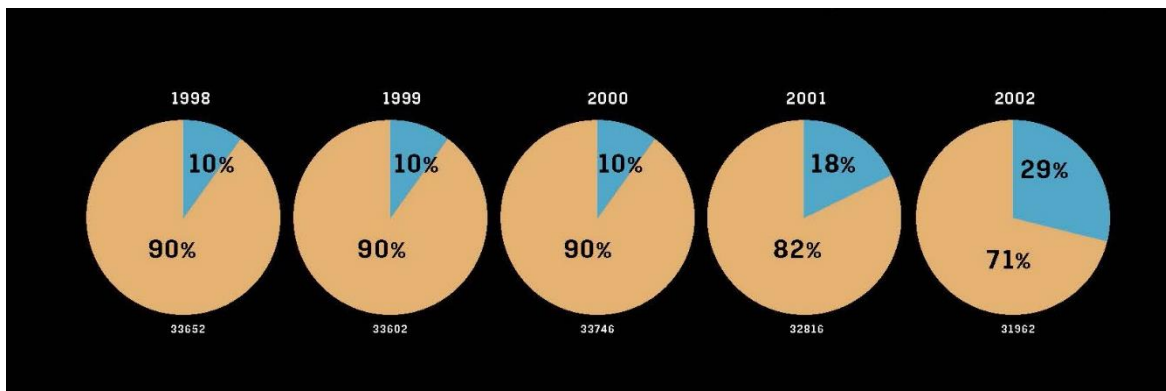
De fleste af disse sygdomstilfælde har ikke kunnet registreres, idet der ikke er oprettet en diagnosekode for sygdommerne. Det har dermed ikke været muligt tidligere at identificere gruppen af patienter - fraset de som har haft et POTS lignende symptombillede – som optrådte i forskellige sektorer af sundhedsvæsenet før introduktionen af HPV-vaccinen

Synkopecenteret på Frederiksberg Hospital har siden 2010 haft landdelsfunktion for synkoper. I 2013 undrede de sig over, at de henviste havde andre symptomer end vanligt – dvs. yngre og med alvorligere symptomer, ligesom de fleste var fysisk aktive. Ifølge patienternes

udsagn var den umiddelbare fællesnævner ofte HPV-vaccinationerne. Siden juni 2015 har centeret ligeledes haft status som HPV-center.

2 Sundhedsstyrelsens anmodning om en vurdering af HPV-vaccinens sikkerhedsprofil

Der er siden introduktionen løbende rejst en række spørgsmål om HPV-vaccinationen kunne give anledning til alvorlige syndrom- og symptomkomplekser. Denne bekymring er især det sidste år blevet forstærket – især formidlet af medie- og sociale platforme – hvilket har været hovedårsagen til en stigende grad af bekymring i befolkningen. Som det fremgår af nedenstående tabel er tilslutningen til vaccinationsprogrammet er faldet fra 90% til nu 70% for fødselsårgangene 1998-2002 [4].



Sundhedsstyrelsen fremsendte i september 2015 en detaljeret redegørelse til EMA, som baggrund for deres anmodning om en revurdering af HPV-vaccines sikkerhedsprofil [2]. Som det fremgår af nedenstående figur fra Sundhedsstyrelsen rapport til EMA registreres der i 2013 en dramatisk stigning i antallet af indberetninger og i andelen heraf som klassificeres som alvorlige.

De danske sundhedsmyndigheder adviserede EMA herom og iværksatte senere en vurdering af 363 af de alvorlige indberetninger. Den udpegede kliniker kunne ikke påvise nogen sammenhæng mellem de indberettede symptomer og HPV-vaccinen, særligt på grund af det var vanskeligt at fastlægge tidspunktet for symptomdebut. Det anføres også, at der ofte er tale om et kompleks symptombillede, samt at et projekt som sammenligner vaccinerede med ikke-vaccinerede er meget ønskeligt.

Det fremgår også af tabellen, at antallet af solgte doser falder betydeligt fra 2013 til 2014 og i første kvartal af 2015, bl.a. fordi 'catch up programmerne' til kvinder <28 år er afsluttede.

HPV vaccine	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Q1 2015	Total
Number of reports	288	66	43	96	511	224	77*	1305
– of which serious	25	5	6	18	177	91	41	363
Number of doses sold	347,690	151,476	163,374	349,730	488,224	114,457	20,817	1,635,768

*The number of reports received in 2015 including both Q1-Q2 is 385

Som det fremgår af nedenstående tabel er det ikke alene i Danmark, at der er en betydelig indrapportering af 'ADR'- dvs. adverse drug reaktions [2].

Country	Number of HPV Reports	Number of other vaccine reports	Log OR	Log OR 005	Log OR 095	% of total HPV reports	% of total other vaccine reports
Malaysia	5927	135	3.56	3.52	3.61	12.9%	0.2%
Italy	4622	1229	2.04	1.99	2.09	10.1%	1.8%
Japan	918	141	1.31	1.21	1.41	2.0%	0.2%
Denmark	549	210	0.74	0.62	0.86	1.2%	0.3%
Australia	2420	1930	0.72	0.65	0.78	5.3%	2.9%
New Zealand	449	1660	-0.83	-0.96	-0.71	1.0%	2.5%
France	620	2792	-1.17	-1.29	-1.06	1.4%	4.2%
Sweden	585	3236	-1.41	-1.52	-1.29	1.3%	4.8%
United Kingdom	1048	8096	-2.14	-2.24	-2.05	2.3%	12.1%
Canada	43	6034	-3.32	-3.49	-3.16	0.1%	9.0%

Det anføres i Sundhedsstyrelsens rapport [2].

- Man informerede i september 2013 de europæiske myndigheder om det stigende antal indrapporteringer
- Der var tidligere indberettet et større antal tilfælde af 'complex regional pain syndrome' (CRPS) – især fra Japan
- Det fremhæves, at de danske publikationer af 53 patienter viste, at 53% havde POTS, samt at 90% opfyldte kriterierne for kroniske træthedssyndrom
- Der henvises til en publikation fra 2015, som konkluderer, at det er vanskeligt, at diagnosticere de forskellige syndromer efter HPV-vaccination, ligesom de har flere overlappende kliniske træk
- Det anføres, at de danske forfattere fremsætter teori om, at foruden POTS frembyder patienterne et mix af symptomer, som kan betegnes som dysautonome, som kan skyldes en autoimmun reaktion - udløst af vaccinationen. Sundhedsstyrelsen supplerer denne teori med flere referencer til publikationer som omhandler emnet, og oplyser at der er særligt fokus på aluminiums-tilsætningsstoffet
- Der refereres til en række udenlandske undersøgelser, som ikke har fundet sammenhæng mellem HPV-vaccinen – herunder det britiske studie [5], som omtales i de danske publikationer og i EMA-rapporten. Sundhedsstyrelsen er her enig med de danske forfattere i, at da det er register-studier er data begrænset af, at syndromerne er vanskelige at diagnosticere og har overlappende kliniske manifestationer. Dette vil medføre, at en række patienter er ikke-diagnosticeret
- I marts 2015 gennemgik en kliniker i Sundhedsstyrelsen de i alt 363 indberetninger af alvorlig karakter, hvoraf ca. halvdelen hidrørte fra ikke-sundhedsprofessionelle

- Det blev konkluderet, at symptomerne kunne inddeles i de kategorier, som er anført i afsnit 1. Der blev ved denne gennemgang registreret 40 tilfælde med verificeret POTS
- Det voldsomme stigning i indberetninger i 2013 kan delvis skyldes et stærk offentlig fokus og bekymring for vaccinationsrisici
- Den høje gennemsnitsalder skyldes en række vaccinations-opfølgningstilbud
Det konkluderes, at de indberettede symptomer i deres alvorlighed og varighed ikke er i overensstemmelse med de oplysninger, som producenten af Gardasil® angiver i deres produktoplysninger vedrørende bivirkninger
- Antallet af POTS-tilfælde i Danmark er højt, hvorimod symptom-mønsteret er det samme, som er registeret i en række andre lande
- Afslutningsvis anbefales det, at der stadig skal være fokus på indberetningerne, og at forskningen vedrørende hele problemstillingen skal fortsætte.

Som det fremgår af ovenstående, rettes der ikke kritik af indholdet i de danske publikationer. Der er tværtom tilslutning til bl.a. forfatternes hypoteser vedrørende det autoimmune aspekt, samt at en række patienter både her og internationalt er underdiagnosticeret.

Der angives en forklaring på den uventede høje gennemsnitsalder i det danske patientmateriale [6].

Det understreges også, at symptommønsteret i de danske indberetninger er sammenlignelig med det, som er registeret i andre lande.

Det forekommer derfor overraskende, at Sundhedsstyrelsen få dage efter offentliggørelsen af EMA-rapporten tilsluttede sig dens meget hårdhændede og generelle kritik af de 3 danske publikationers videnskabelige lødighed.

EMA´s kritik [1] af 3 danske HPV-publikationer

3 Videnskabelige grundlag

Mistanken om at en mulig sammenhæng mellem vaccinen og en række symptomkomplekser har siden 2010 været rejst i en række internationale publikationer [1].

I 2013 bemærkede Synkope-centret at der var en dramatisk stigning i antallet af indberetninger (se tabel side 4), samt at det klientel som blev henvist til centret var yngre, havde mere alvorlige symptomer, var fysisk aktive samt at en del angav, at symptomerne startede og vedvarede især efter den tredje vaccine.

Synkopecenteret havde på baggrund af disse observationer godtaget, at der var videnskabeligt grundlag for at undersøge, om der måske kunne være en sammenhæng mellem symptomkomplekserne og vaccinen.

I den videnskabelige praksis defineres – i denne sammenhæng - den såkaldte H_0 hypotese som: at der ikke er en sammenhæng mellem symptomkomplekserne og vaccinen.

De videnskabelige undersøgelser har derefter primært som mål at forkaste hypotesen (dvs. falsificere den) ved at påvise, at der en sammenhæng (med en forud beskrevet statistisk usikkerhed for at konklusionen er usand) – eller bekræfte den, og dermed afvise at der en sammenhæng (med en statistisk usikkerhed for at overse en reel forskel).

Synkopecenteret havde på denne baggrund defineret kriterierne for henvisning af patienter til at indgå i de videnskabelige undersøgelser, men var ikke forud indtaget om at en sådan sammenhæng eksisterede.

3a EMA´s vurdering

EMA´s påstår, at patienterne skulle passe ind i centerets forud indfattede antagelse om, at der var en sammenhæng med vaccinationen.

3b Kommentarer

Påstanden er populistisk, men indikerer desværre samtidig en manglende forståelse for det videnskabsteoretiske grundlag, hvorpå humane forsøgsprojekter gennemføres.

4 Patientmaterialet

Patientmaterialet var – som det klart angives i publikationerne – selekteret, og udgøres af patienter fra almen praksis, hospitaler, pårørende etc. De alt 75 – 90 patienter blev henvist til Synkopecenteret i perioden 2011-2015 med henblik på vurdering af deres ortostatisk intolerance og dysfunktioner af det autonome nervesystem. De patienter som frembød en relation til HPV-vaccination, indgik i projektet til nærmere undersøgelse. Patienterne blev udvalgt konsekutivt – dvs. i den rækkefølge de blev henvist. Helt i henhold til projektets videnskabelige hypotese.

4a EMA's vurdering

EMA bemærker, at patientmaterialet i alle 3 undersøgelser ikke er repræsentativt for befolkningen.

4b Kommentarer

Det var ikke projektets formål at afdække den samlede forekomst/hyppighed af de undersøgte syndromer og symptomkomplekser. Det anføres flere steder i publikationerne, at der i litteraturen er beskrevet en række lignede tilstande, som formentlig er udløst af andre provokatører end HPV-vaccinen.

Hyppigheden af hele syndromkomplekset i baggrundbefolkningen er ukendt, men EMA angiver et skøn på 150/million årligt [1].

4c EMA's vurdering

I publikationen hvor symptomatologien afdækkes [3] (se side 3) kritiserer EMA, at der frasorteres en række patienter, således at man ikke får afdækket, hvornår symptomerne debuterer, uanset tidsintervallet mellem vaccinationen og symptomdebut.

4d Kommentarer

I alle videnskabelige kliniske protokoller defineres inklusions- og eksklusionskriterier udførligt. Disse tjener til at definere det patientmateriale, som er det mest optimale for at undersøge den videnskabelige hypotese.

I publikationen hvor symptomatologien afdækkes [3] er der defineret en række eksklusionskriterier, som skal reducere muligheden for, at en anden event end HPV-vaccinen er den mulige udløsende faktor for symptombilledet.

Der indgår derfor ikke patienter, som ikke præcist kan angive, hvornår symptomerne optrådte første gang efter vaccinationen, samt de for hvem symptomerne optrådte mere end 2 måneder efter vaccinationen. Dette reducerer forsøgsmaterialet fra 75 til 53.

EMA's kritik er derfor uberettiget.

4e EMA's vurdering

EMA anfører, at det ikke er anført efter hvilke kriterier de 35 patienter er udvalgt, som indgår i publikationen vedrørende vurdering af mistanken om at ortostatisk intolerance og postural tachycardia syndromet (POTS) er en bivirkning til HPV-vaccinationen [7].

4f Kommentarer

Denne påstand er ikke korrekt, idet patientmaterialet indledningsvis i publikationen beskrives som: *'We included 35 patients consecutively referred to our syncopeunit for head-up tilt test under the diagnosis of orthostatic intolerance as a suspected adverse event following vaccination with the quadrivalent HPV vaccine (Gardasil®). Informed consent was obtained from all patients'*.

5 Metoder/De kliniske observationer/Resultater/Diskussion

De kliniske observationer som centeret registrerer, anføres i Sundhedsstyrelsens rapport til EMA (sept. 2015) [2] som værende af høj kvalitet, bl.a. fordi de er foretaget af specialister. POTS er en mål- og reproducerbar diagnose, som er stillet efter de internationale retningslinjer. De ikke- kvantitative kliniske observationer (fx smerter, træthed etc.) er vurderet i henhold til internationale metoder og modeller.

Det kliniske materiale har gennemgået et ekstensivt undersøgelsesprogram, bl.a. omfattende specialundersøgelser af nervesystemet, immun-og reumablodprøver etc.

5a EMA´s vurdering

En af publikationerne [7] undersøger om det kroniske træthedssyndrom (CSF) og et hjerne- syndrom (ME) kan være følger efter HPV-vaccinen.

EMA rejser spørgsmålet om resultaterne af det symptompanel, som patienterne skal tage stilling til ville være det samme, som hvis det ikke var blevet præsenteret for dem. De mener endvidere, at andre symptomer hermed også udelukkes.

EMA efterlyser ligeledes en objektiv vurdering af en række af symptomerne.

5b Kommentarer

Den rejste kritik af metoden for indsamling af svar undervurderer såvel den professionelle standard af interviewer, samt patienternes evne til selvstændigt at forholde sig til de rejste spørgsmål, og at supplere med symptomer, som ikke er omfattet af symptomlisten.

Sundhedsstyrelsen fandt i deres gennemgang af indberetningerne, det samme symptom- mønster som registreres af i publikationerne.

Det er useriøst af EMA, at efterlyse objektiv måling af fx symptomer som træthed, smerter etc., som altid vil være baseret på subjektive vurderinger – opgjort systematisk ved anvendelse af internationalt anerkendte spørgeskemaer.

Forfatterne drøfter studiets begrænsninger, og opfordrer bl.a. til at der udarbejdes interna- tionale retningslinjer for hvorledes de syndrom- og symptomkomplekser - som kan være relateret til HPV-vaccinen eller andre udløsende faktorer - afdækkes videnskabeligt.

5c EMA´s vurdering

EMA undrer sig over, at der gennemsnitlig går 1.9 år fra symptomdebut og indtil den kliniske undersøgelse på Synkopecenteret [6]. Endvidere at der kun går ca. 10 dage fra tidspunktet for vaccination og indtil symptomdebut.

Argumentet er, at specielt den ortostatisk tolerance og andre symptomer ofte kommer snigende, og at det derfor er påfaldende, at patienter kan angive det så præcist op til 2 år efter vaccinationen.

Metoden giver således anledning til at tvivle på pålideligheden og objektiviteten af svarene.

5d Kommentarer

Forklaringen på at der går relativ lang tid til inden patienterne undersøges er, at Synkopecen- teret siden 2010 har været den eneste klinik, som har haft landsdelsfunktion for patienter med ortostatisk intolerance. Der var således ikke noget krav mht. vaccinationsstatus for henvisning. Dette aspekt indgår i publikationens diskussionsafsnit.

Symptomdebut efter 10 dage skal ses i relation til om det var efter den første (ca. 25%), den anden (ca. 50%) eller efter den tredje vaccination (25%).

Den nærliggende forklaring på, at patienterne husker korrekt er, at symptomerne er vold- somme og samt at dagligdagen hos 34 af 35 patienter blev voldsomt påvirket, ligesom 21 måtte sygemeldes fra arbejde og skole.

Endvidere at flertallet af patienterne var fysisk meget aktive inden symptomdebut.

5e EMA´s vurdering

EMA undrer sig over at gennemsnitsalderen er højere end forventet [6] – dvs. 21 år mod forven- tet tæt på 12 år – hvilket taler mod en kobling til HPV-vaccinen.

5f Kommentarer

Forfatterne bemærker denne aldersforskydning i konklusionsafsnittet, men uddyber det ikke nærmere. Ca. 40% var dog i aldersgruppen 12-19 år.

Sundhedsstyrelsen angiver forklaring på den relativt høje gennemsnitsalder (se side 5) med de afviklede `catch-up` programmer for kvinder op til 28 år.

5g EMA's vurdering

EMA argumenterer for hvorfor de er uenige i forfatterens hypotese om, at syndrom- og symptomkomplekser kan skyldes en autoimmun respons [1].

Det anføres endvidere i rapporten, at forfatterne ikke bemærker, at forekomsten af POTS generelt er relateret til individer med højt fysisk aktivitetsniveau. At undersøgelsen viser, at 2/3 af patienterne havde et højt fysisk aktivitetsniveau, bør derfor ikke kobles til HPV-vaccinen som en særlig risikoparameter.

5h Kommentarer

Forfatterne angiver i diskussionsafsnittet 4 referencer til hypotesen om, at en reaktion mod HPV-vaccinen kan være immun/autoimmunudløst [6].

I diskussionsafsnittet henvises der ligeledes til 7 referencer, som indgår i hypotesen om at høj fysisk aktivitet kan påvirke patienternes immunrespons til vaccination.

Dette understøttes af Sundhedsstyrelsen i deres bemærkninger herom (ses side 5).

Så generelt er det en videnskabelig diskussion, som burde have været en dialog, som kan indgå i den videre forskning i bl.a. Synkopecenteret.

5i EMA's vurdering

Med henvisning til resultaterne fra undersøgelsen om det kroniske træthedssyndrom (CSF) og et hjernesyndrom (ME) kan være følger efter HPV-vaccinen [7] bemærker EMA, at disse bør give anledning til overvejelser om ikke de undersøgte patienter i de 3 publikationer netop udgør en repræsentativ udsnit af befolkningen med de beskrevne syndrom- og symptomkomplekser udløst tilfældigt i relation til en HPV-vaccination.

Dette argument støttes af en britisk undersøgelse, som ikke kunne påvise nogen sammenhæng mellem forekomsten af det kroniske træthedssyndrom og HPV-vaccination [5].

5j Kommentarer

At EMA nu mener, at det undersøgte patientmateriale blot udgør et udsnit af baggrundsbefolkningen som har syndrom- og symptomkomplekserne, er i modstrid til EMA's primære indvending mod, at patientmaterialet netop ikke er et repræsentativt udsnit af befolkningen (afsnit 4a).

Forfatterne omtaler den britiske undersøgelse [5], men rejser generel tvivl om hvorledes den eksakte træthedsdiagnose stilles. Dette forhold berøres også i diskussionsafsnittet, hvor det anføres, at en række differentialdiagnoser – i deres egne projekter - burde have været afklaret før den endelige diagnose om det kroniske træthedssyndrom bekræftes.

Sundhedsstyrelsen er enig med de danske forfattere i, at hele symptom mønsteret er så diffust, at en række patienter må forventes ikke at være diagnosticeret. Dette vil udtynde de data, som registerundersøgelser er baseret på, herunder den britiske.

Det anføres ligeledes i Styrelsens rapport, at det samlede symptom mønster som afdækkes i de danske publikationer, også er indberette fra en række andre lande (side 6).

6 Samlet vurdering af EAM kritik og den videnskabelige kvalitet af de 3 danske publikationer

6.1 EMA's rapport [1] samt kritik af de 3 danske HPV-publikationer

Rapporten er særdeles grundig og har trukket på mange kilder og eksperter. Det er rimeligt, at EMA – bl.a. andet baseret på Sundhedsstyrelsens rapport til EMA – gennemgår de 3 danske publikationer kritisk, idet de fremviser resultater, som samlet set ikke er rapporteret fra andre forskergrupper. Men der foreligger heller ikke lignende studier, som de danske projekter direkte kan sammenlignes med.

EMA rejser en række videnskabelige synspunkter, som er relevante, og som bør indgå i den videre forskning.

EMA-rapportens kritik af de 3 danske publikationer er på næsten alle punkter tilbagevist i den ovenstående gennemgang og analyse.

EMA er med rapporten på forkant med en ny opdateret udgave, idet det næppe varer længe før der fra en anden/andre nationale sundhedsmyndigheder fremsættes anmodning om en revurdering af en mulig sammenhæng mellem HVP-vaccinationer, og en synkron fremkomst af det samme syndrom- og symptomkompleks, som beskrives i de danske publikationer.

I EMA's afsluttende bemærkninger om de 3 danske publikationer anvendes udtryk og vendinger som:

Inherently bias ♦ Pre-specified hypothesis ♦ Do not acknowledge or discuss
Do not reflect upon the available medical literature ♦ The reliability and objectivity
Dismiss an existing study ♦ etc.

Sådanne bemærkninger ville få såvel editorer som reviewere til at anmode om væsentlige ændringer eller helt at forkaste manus – forudsat at det var berettiget af beskrive den videnskabelige lødighed med disse termer.

Det fremgår af undersøgerens kommentarer, at langt de fleste af EMA's kritikpunkter afvises med begrundelser som:

Er i modstrid til EMA's primære indvending ♦ En videnskabelig diskussion, som burde have været en dialog ♦ Undervurderer såvel den professionelle standard af interviewer, samt patienternes evne til selvstændigt at forholde sig til de rejse spørgsmål ♦ Det er useriøst af EMA, at efterlyse objektiv måling af fx symptomer som træthed, smerter ♦ Denne påstand er ikke korrekt ♦ EMA's kritik er derfor uberettiget ♦ Påstanden er populistisk ♦ Manglende forståelse for det videnskabs-teoretiske grundlag ♦ Støttes af Styrelsen

6.2 Den videnskabelige kvalitet af de 3 danske publikationer

Det er undersøgerens samlede vurdering, at de 3 undersøgelser er af en videnskabelig kvalitet, som ligger klart over den almindelig anerkendte standard.

De følger alle det videnskabelige regelsæt, som er påkrævet for at gennemføre valide og konklusive videnskabelige forsøgsprojekter.

De opstillede hypoteser er relevante, ligesom valg af metoder tilgodeser, at hypotesen testes baseret på et optimalt patientmateriale. Som det bemærkes fra en af de kilder, som Sundhedsstyrelsen [2] har rådspurgt beskrives de danske kliniske oplysninger som værende af høj kvalitet.

De tilknyttede parakliniske undersøgelsesprogrammer er ekstensive men fokuserede, og bidrager med værdifuld information om hvilke andre triggermekanismer som kan være i spil. Dette i forsøg på at identificere særlige risikogrupper, som der skal tages særlige patientsikkerhedsmæssige forholdsregler omkring.

De understreges i alle 3 publikationer, at der ikke er påvist en sammenhæng mellem de undersøgte syndrom- og sygdomskomplekser og HPV-vaccinen. Det diskuteres om fx aluminiums-adjuvanten – som ikke tidligere har været anvendt i denne form – kan være årsag til immun/autoimmun reaktioner på vaccinen.

Der formuleres i diskussionerne og konklusionerne nye hypoteser, som vil indgå i det videre forskningsarbejde – fx undersøgelse af vævs- og blodprøver, ligesom forslag til at det højt ønskede case-kontrolstudie bør iværksættes.

Der efterlyses også internationale rekommandationer af metoder og internationalt samarbejde om fælles systematiske kliniske og videnskabelige tilgange til problemstillingen.

Forfatterne håber, at et sådan fokus på videnopsamling fra patienterne og en fortsat analyse heraf i videnskabelige projekter vil bidrage til, at befolkningens tillid til vaccinen genoprettes.

7 Offentlig kritik

De i afsnit 6.1 beskrevne kontradiktioner rejser selvsagt spørgsmålet om, hvem der har ret/mest ret etc.

Dette blev afgjort få timer efter offentliggørelsen af EMA-rapporten bl.a. ved, at Sundhedsstyrelsen, Kræftens Bekæmpelse, dagblade etc. tilsluttede sig EMA's kritik [8,9].

Imponerende at de så hurtigt har kunne gennemføre en grundig analyse, men de har måske blot tilsluttet sig den bekvemme – men tendentiøse – affærdigelse af de danske resultater i EMA's rapport for at lukke sagen og berolige befolkningen.

Polemikken vil desværre nok fortsætte, men vil forhåbentlig blive suppleret med en drøftelse i de faglige miljøer, når der har været tid til analyse og eftertanke. I den forbindelse bør den længerevarende bekymring for, at HPV-vaccinen kan accelerere de sene forstadier til cancer drøftes af de, som har særlig indsigt heri.

7.1 Konsekvenserne af den rejste kritik

Mit skøn er, at EMA's kritik paradoksalt nok kan øge bekymringen blandt de som skal/er vaccineret – især hos deres forældre.

Dette bestyrkes af, at der generelt ikke er større tillid til specielt udenlandske myndigheder, ligesom opmærksomheden vil blive skærpet i den nyoprettede `Landsforening HPV Bivirkningsramte, samt i organisationen `HPV Update`.

Det er bekymrende, at de berørte piger/ynge kvinder – især de som har deltaget i undersøgelserne - kan opfatte den rejste kritik som en afvisning af deres sygdom, samt et udtryk for ikke at blive taget alvorligt. Disse frustrationer vil komme til udtryk på de sociale platforme, som udgør deres kommunikationsrum – og som ofte kommunikerer videre til pressen.

Hvis det om føje tid viser sig, at mistanken i en eller anden grad bekræftes, vil der blive tale om den måske største skandale i medicinens historie.

7.2 Rehabilitering af det videnskabelige omdømme

Det anbefales, at det videnskabelige miljø også vil vurdere denne kritik af den danske kliniske forskning, og forhåbentlig bidrage til at forfatterne og de andre nært berørte rehabiliteres.

Aktuelt er der tale om en klar videnskabelig invalidering af forfatterne (i en offentlig skueproces), deres institution, dansk forsknings ry for at være af høj international standard, de deltagende patienter, samt de publicerende tidsskrifter, editorer og reviewere.

Det vil have konsekvenser for især de yngste af forfatterens karriere, og kan præge holdningen til de ca. 780 patienter, som afventer vurdering på de regionale HPV-udredningscentre.

Det vil endvidere fremover være vanskeligt for den kritiske forskning - som udfordrer konventioner, myndigheder, medicinalfirmaer etc. - i at få støtte til deres forskning.

Forfatterne er næppe hørt forinden, og har derfor skyndsomt fremsat 2 ´damage control´ udtalelser, som indeholder elementer fra de her fremsatte kommentarer [10], ligesom der stilles spørgsmål ved hvilket ærinde EAM er ude i [11-13].

8 Synkope- og de regionale HPV-udredningscentres fremtidige rolle

En sådan national rehabilitering er afgørende for, at Synkopecenteret kan bevare og fastholde den opbyggede ekspertise, kompetencepersoner og forskningsmiljø. Denne videnskabelige opbakning skal følges af en tillidstilkendegivelse fra sygehusejerne, samt fra de kilder som kan understøtte en videreførelse af forskningsprogrammet. Midlerne til den fortsatte drift udløber inden for meget kort tid.

Det anbefales, at Synkopecenteret bliver det kordinerende center for de regionale centre, og at det sikres, at der snarest foreligger nationale retningslinjer for undersøgelsesprogrammer, central registrering af data samt en koordination af de forskningsmæssige opgaver – nationalt og internationalt.

De nødvendige forskningsmidler kunne med rette ydes af de fremmeste kritikere fx Kræftens Bekæmpelse. Foreningen har fornylig tilkendegivet, at man ønsker at se positivt på kvalificerede forskningsprojekter inden for dette forskningsfelt, samt yde støtte til registrering af de videnskabelige data.

Desværre er det fra 2016 - alene af økonomiske hensyn - besluttet at erstatte Gardasil® med Cervarix® i det nationale program. Dette vil vanskeliggøre den videre forskning i bivirkninger relateret til Gardasil.

Beslutningen er truffet vel vidende, at Japan nedlukkede deres Cervarix-program efter et betydeligt antal indberetninger om et alvorligt smerte-syndrom hos 500.000 vaccinerede.

9 Referencer

1. Assessment report. Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004. 11 November 2015. EMA/762033/2015 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
2. Report from the Danish Health and Medicines Authority for consideration by EMA and rapporteurs in relation to the assessment of the safety profile of HPV-vaccines. Report for EMA and rapporteurs regarding HPV 04/09/2015.
3. Brinth L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J (2015) Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J* 62(4): A5064.
4. Heissel A. HPC-vaccinen i drastisk tillidsfald (2015). *Ugeskr Laeger*; 177;25:2370-71.
5. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, et al. (2013) Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 31(43): 4961-4967.
6. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J (2015) Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine* 33(22): 2602-2605.
7. Brinth et al. Is Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis a Relevant Diagnosis in Patients with Suspected Side Effects to Human Papilloma Virus Vaccine? Brinth L et al. *Int J Vaccines Vaccin* 2015, 1(1): 00003.
8. EMA retter alvorlig kritik mod dansk HPV-indsats. *Cancer.dk*, 26. nov. 2015.11.30
9. EMA beskylder dansk HPV-center for at håndplukke syge piger. *MX.dk/HPV*, 26. november 2015.
10. HPV-overlæge svarer igen: EMA's kritik er forfejlet. *MX.dk/HPV*, 27. november 2015.
11. Kritiseret HPV-center: Hvilket ærinde har lægemiddelmyndighederne? *Politiken*, 27. november 2015.
12. <http://politiken.dk/forbrugogliv/sundhedogmotion/ECE2950647/kritiseret-hpv-center-hvilket-aerinde-har-laegemiddelmyndighederne/>
13. <http://www.dagensmedicin.dk/opinion/debat/skf-soger-en-saglig-debat-om-mulige-bivirkninger/>