
Dødsfall i sykehjem etter covid-19-vaksine

ORIGINALARTIKKEL

TORGEIR BRUUN WYLLER

t.b.wyller@medisin.uio.no

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

og

Geriatrisk avdeling

Oslo universitetssykehus

Han har bidratt med design, vurdering og klassifisering av bivirkningsmeldingene, fortolkning av resultatene, utføring av de statistiske testene samt utforming og bearbeiding av manuskriptet.

Torgeir Bruun Wyller er spesialist i indremedisin og i geriatri, professor og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BÅRD REIAKVAM KITTANG

Klinisk institutt 2

Universitetet i Bergen

og

Medisinsk avdeling

Haraldsplass Diakonale Sykehus

og

Enhet for sykehjemsmedisin

Bergen kommune

Han har bidratt med design, vurdering og klassifisering av bivirkningsmeldingene, fortolkning av resultatene og bearbeiding av manuskriptet.

Bård Reiakvam Kittang er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer, professor og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANETTE HYLEN RANHOFF

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen
og

Medisinsk avdeling
Diakonhjemmet sykehus

Hun har bidratt med design, vurdering og klassifisering av bivirkningsmeldingene, fortolkning av resultatene og bearbeiding av manuskriptet.

Anette Hylene Ranhoff er spesialist i indremedisin og i geriatri, professor og seksjonsoverlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PERNILLE HARG

Statens legemiddelverk

Hun har bidratt med design, fortolkning av resultatene og bearbeiding av manuskriptet.

Pernille Harg er cand.pharm. og seniorrådgiver.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIUS MYRSTAD

Medisinsk avdeling
Bærum sykehus

Han har bidratt med design, vurdering og klassifisering av bivirkningsmeldingene, fortolkning av resultatene og bearbeiding av manuskriptet.

Marius Myrstad er ph.d., spesialist i indremedisin og i geriatri og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar (ikke-vaksinerelatert) fra Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, MSD og Pfizer.

BAKGRUNN

I perioden 27.12.2020–15.2.2021 ble om lag 29 400 av Norges ca. 35 000 sykehjemspasienter vaksinert med mRNA-vaksinen BNT162b2. I samme tidsrom mottok Statens legemiddelverk 100 meldinger om mistenkte fatale bivirkninger av vaksinen. En ekspertgruppe har gransket meldingene og vurdert grad av årsakssammenheng mellom vaksinerings og dødsfallene.

MATERIALE OG METODE

Ekspertgruppen arbeidet i to par som gransket 50 anonymiserte meldinger hver. Hvert medlem gransket først meldingene alene og klassifiserte sammenhengen som usannsynlig, mulig, sannsynlig, sikker eller ikke-klassifiserbar. Deretter drøftet hvert ekspertpar seg frem til konsensus. Alle de fire ekspertene vurderte et tilfeldig utvalg på 20 meldinger. Graden av enighet ble vurdert med vektet kappa og McNemars symmetritest.

RESULTATER

Pasientenes gjennomsnittsalder var 87,7 år (spredning 61–103 år). Blant 100 meldte dødsfall ble en sammenheng med vaksinen vurdert som sannsynlig i 10 tilfeller, som mulig i 26 og som usannsynlig i 59 tilfeller. Fem var ikke-klassifiserbare. Vektet kappa var henholdsvis 0,40 og 0,38 i de to ekspertparene.

FORTOLKNING

De fleste sykehjemspasienter har kort forventet gjenstående levetid, men vaksineringen kan i noen få tilfeller ha bidratt til å akselerere en pågående dødsprosess. Sykehjemspasienter bør fortsatt prioriteres for vaksine, men hos de mest skrøpelige bør nytte versus risiko avveies grundig.

Hovedfunn

For flertallet av sykehjemspasienter var det ingen åpenbar sammenheng mellom vaksinasjon og død.

Noen få pasienter med høy grad av skrøpelighet fikk vaksinebivirkninger som sannsynligvis akselererte en allerede pågående dødsprosess.

Vaksinasjon mot covid-19 startet i Norge 27.12.2020. Det ble besluttet å starte med sykehjemspasienter, siden de har høyest risiko for dødelig utfall av covid-19 (1, 2). Skrøpelige eldre og personer med mange kroniske sykdommer var imidlertid dårlig representert i vaksineforsøkene, så det er liten kunnskap om sikkerhet og effekt i denne gruppen (3, 4). I studien som danner grunnlaget for godkjenning av Pfizer/BioNTech-vaksinen BNT162b2 (Comirnaty), var deltakernes medianalder 52 år, med spredning 16–91 år (5). 4,4 % var 75 år eller mer, og bare 10 av totalt 36 621 deltakere var over 85 år. 46,2 % ble angitt å ha minst én komorbid tilstand som forverrer prognosen ved covid-19 (hjertesykdom, lungesykdom, overvekt, diabetes, leversykdom eller hiv), men bare 0,1 % hadde demens, 0,5 % hjertesvikt og 1,0 % cerebrovaskulær sykdom (6). Informasjon om skrøpelighet ble ikke gitt.

Det er rundt 35 000 sykehjemspasienter i Norge, og om lag 45 av dem dør daglig (7). I perioden 27.12.2020–15.2.2021 fikk ca. 29 400 sykehjemspasienter den første vaksinedosen mot covid-19, alle med mRNA-vaksinen BNT162b2 fra Pfizer og BioNTech (Folkehelseinstituttet, personlig meddelelse). Den første

meldingen om et mulig vaksinerelatert dødsfall ble sendt til Legemiddelverket 4.1.2021, og frem til 15. februar var 100 slike meldinger innsendt gjennom det spontane rapporteringssystemet for legemiddelbivirkninger. Per 12.5.2021 var antallet slike meldinger kommet opp i 142.

Det relativt høye antallet meldte dødsfall vakte oppmerksomhet både i Norge og internasjonalt (8). Fra et klinisk perspektiv virker det plausibelt at ellers milde vaksinebivirkninger potensielt kan fremskynde dødstidspunktet hos særlig sårbare pasienter og pasienter som allerede før vaksinerings var i livets slutfase. Men siden dødeligheten i denne gruppen uansett er svært høy, kan et fatalt forløp i løpet av dagene etter vaksinerings også være tilfeldig. Det er viktig å vurdere om det er en årsakssammenheng mellom vaksinasjon og død, siden dette kan bidra til å veilede den videre vaksinasjonsstrategien.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet bad en ekspertgruppe (TBW, BRK, AHR og MM) om å foreta en vurdering av de første 100 rapportene om potensielt dødelige bivirkninger av Comirnaty og ta standpunkt til om det var en sannsynlig årsakssammenheng mellom vaksinasjon og død i hvert tilfelle.

Materiale og metode

Arbeidet ble lagt opp etter en forhåndsdefinert, nettpublisert plan (9). Ekspertgruppen bestod av fire overleger som er spesialister i indremedisin. Tre av dem er i tillegg spesialister i geriatri og én er spesialist i infeksjonssykdommer. Alle fire har, i tillegg til klinisk erfaring fra utredning og behandling av skrøpelige eldre pasienter, også bakgrunn som forskere. Gruppen mottok anonymiserte bivirkningsrapporter og arbeidet i to par. Hvert par vurderte 50 av de 100 dødsfallene. Gruppen var blindet for Folkehelseinstituttets initiale vurdering av eventuelle årsakssammenhenger, men fikk disse tilsendt etter at den hadde fullført sin egen klassifikasjon.

Med mål om å gi ekspertgruppen et bedre grunnlag for sine vurderinger sendte Legemiddelverket en forespørsel om tilleggsopplysninger til alle melderne. For hver av de avdøde pasientene spurte vi om pasienten var på korttids- eller langtids plass, fullstendig diagnoseliste, faste legemidler, høyde og vekt, om pasienten på vaksinasjonstidspunktet var permanent sengeliggende, sengeliggende mer enn halve dagen eller oppegående det meste av dagen, om pasienten på vaksinasjonstidspunktet for det meste spiste selv eller måtte mates og om pasienten stort sett var i ernæringsmessig balanse eller gikk ned i vekt, om melderne på vaksinasjonstidspunktet forventet at pasienten skulle dø innen en måned, og om melderne mente at det sannsynligvis forelå en årsakssammenheng mellom vaksinasjonen og dødsfallet.

Basert på teksten i de innsendte bivirkningsmeldingene og tilleggsopplysningene, strukturerte vi tilgjengelig informasjon for å danne oss et bilde av pasientens kliniske forløp før og etter vaksinerings. En sentral målsetting var å vurdere hvorvidt hver enkelt pasient på vaksinetidspunktet var i et nedadgående forløp som fortsatte i noenlunde samme takt inntil pasienten døde, eller om det oppstod et tydelig akselerert forløp i tilknytning til vaksinerings. Vi la særlig vekt på forventet gjenværende levetid på

vaksinasjonstidspunktet, nye symptomer som oppstod etter vaksinasjonen samt varighet fra vaksinasjon til nye symptomer og til død. I tillegg klassifiserte vi pasientene ved hjelp av klinisk skrøpeligheitskala (Clinical Frailty Scale, CFS), en internasjonalt mye brukt skalering for skrøpeligheits, som også er oversatt til norsk (10). Skalaen går fra 1 (veldig sprekk) til 9 (terminalt syk).

Hver av ekspertene klassifiserte, uavhengig av hverandre, forholdet mellom vaksinasjon og død i en av fem gjensidig ekskluderende kategorier: usannsynlig, mulig, sannsynlig, sikker og ikke-klassifiserbar, i henhold til Verdens helseorganisasjons klassifikasjonssystem for legemiddelbivirkninger (11). Deretter møttes hvert par for en gjennomgang av sine klassifikasjoner. I de tilfellene der den individuelle klassifikasjonen var ulik, drøftet parene seg frem til en konsensusvurdering.

De initiale vurderingene ble sammenliknet innen hvert par basert på vektet kappa. Dette er et statistisk mål for samsvar mellom to vurderinger, og varierer mellom 0,0 (ikke større samsvar enn hva som kan forventes ut fra tilfeldigheter alene) og 1,0 (komplett samsvar). En kappaverdi på 0–0,20 regnes konvensjonelt som dårlig, 0,21–0,40 som rimelig, 0,41–0,60 som moderat, 0,61–0,80 som god og 0,81–1,0 som svært god (12). Lineært økende vektorer for grad av uoverensstemmelse ble brukt for å legge større vekt til de tilfellene der de to ekspertene hadde vurdert helt ulikt. McNemars symmetritest ble anvendt for å vurdere hvorvidt den ene ekspertene i et par systematisk tenderte til å vurdere årsakssammenhengene som mer sikre enn den andre (12). Samsvaret i CFS-skår innen hvert par ble vurdert på tilsvarende måte.

For å avdekke eventuelle systematiske forskjeller i evalueringene mellom de to parene ble et tilfeldig utvalg på 20 rapporter (ti fra hver av parenes opprinnelige portefølje) evaluert av begge parene, og grad av enighet ble vurdert med de samme metodene som beskrevet for vurderingene innen hvert par.

Resultater

Alle bivirkningsrapportene kom fra helsepersonell. Rapportene var innsendt i fritekst og varierte betydelig i detaljnivå. Mange inneholdt sparsomt med informasjon. 57 av melderne svarte på henvendelsen om tilleggsinformasjon.

Bakgrunnsdata for de 100 meldte tilfellene fremgår av tabell 1. Av de 79 pasientene der det var mulig å estimere en CFS-skår, ble tre vurdert til å ha en skår på 6, 28 en skår på 7, 41 en skår på 8 og sju en skår på 9. I tilfeller der det forelå ulike vurderinger av CFS-skåren, ble laveste verdi valgt.

Tabell 1

Deskriptive data for materialet samlet (N = 100) og etter sannsynlighetsgrad av årsakssammenheng mellom vaksine og dødsfall, vurdert av ekspertgruppen (ikke-klassifiserbare utelatt, n = 95). CFS = klinisk skrøpeligheitskala (Clinical Frailty Scale). Gjennomsnitt (spredning) dersom annet ikke er angitt.

Variabel	Hele materialet (n = 100)	Sannsynlig (n = 10)	Mulig (n = 26)	Usannsynlig (n = 59)
Alder (år)	87,7 (61-103)	83,9 (61-96)	89,5 (75-103)	87,5 (73-97)
Kjønn, menn, antall (%)	38 (38)	5 (50)	11 (42)	21 (36)
Vaksinedose nr. 2, antall (%)	14 (14)	1 (10)	5 (19)	6 (10)
Tid fra vaksine til symptom (døgn) ¹	3,7 (0-19)	1,4 (0-4)	2,5 (0-7)	4,7 (0-19)
Tid fra vaksine til død (døgn) ²	7,7 (0-21)	3,1 (1-6)	8,3 (1-21)	8,2 (0-21)
CFS-skår ³	7,8 (6-9)	7,7 (7-8,5)	7,6 (7-8,5)	7,9 (6-9)

¹Data manglet for hhv. n = 2, n = 3 og n = 16 i gruppene sannsynlig, mulig og usannsynlig årsakssammenheng.

²Data manglet for hhv. n = 1 og n = 5 i gruppene sannsynlig og usannsynlig årsakssammenheng.

³I de tilfellene der to eksperter har vurdert CFS-skår ulikt, ble gjennomsnittsskåren benyttet. I 21 av 100 tilfeller lot skåren seg ikke estimere på grunn av for sparsom informasjon. Dette gjaldt n = 1, n = 8 og n = 7 i gruppene sannsynlig, mulig og usannsynlig årsakssammenheng.

I ti av tilfellene ble en årsakssammenheng mellom vaksine og dødsfall vurdert som sannsynlig, i 26 tilfeller som mulig og i 59 tilfeller som usannsynlig. Ingen ble ansett som sikre. Ekspertgruppen anså fem av tilfellene som ikke-klassifiserbare. Tabell 1 viser deskriptive data for de tre førstnevnte gruppene.

I tabell 2 sammenliknes vurderingene av grad av årsakssammenheng innen de to ekspertparene. Vektet kappa for vurderingene av årsakssammenheng mellom vaksine og død var 0,40 for det ene paret og 0,38 for det andre. For det ene ekspertparet var det en statistisk grensesignifikant skjevhet i vurderingene ($p = 0,05$, McNemars test), det vil si at den ene eksperten tenderte til å vurdere årsakssammenhengene som mer sannsynlige enn den andre. For det andre paret var det ingen signifikant skjevhet ($p = 0,28$).

Tabell 2

De to ekspertparenes vurderinger før konsensusdrøfting

		Ekspertpar 1, n = 49. Ekspert B			Ekspertpar 2, n = 46. Ekspert B		
		Sannsynlig	Mulig	Usannsynlig	Sannsynlig	Mulig	Usannsynlig
Ekspert A	Sannsynlig	2	7	0	1	6	4
	Mulig	2	8	5	0	3	2
	Usannsynlig	1	6	18	1	2	27

Ikke-klassifiserbare tilfeller er utelatt

For estimert CFS-skår var kappaverdiene hhv. 0,55 og 0,67, men her var det likevel asymmetri innad i begge parene ($p = 0,02$ og $p = 0,09$, McNemars test), altså at den ene ekspertten tenderte til å vurdere grad av skrøpeligheit som mer uttalt enn den andre.

I tabell 3 sammenliknes de to ekspertparenes konklusjoner for de 20 tilfellene som ble vurdert av begge par. Vektet kappa for denne sammenlikningen var 0,70 og $p = 0,85$ (McNemars test).

Tabell 3

Meldinger vurdert av begge ekspertpar, $n = 20$

		Ekspertpar 1		
		Sannsynlig	Mulig	Usannsynlig
Ekspertpar 2	Sannsynlig	3	1	0
	Mulig	1	4	2
	Usannsynlig	0	1	8

Folkehelseinstituttet hadde initialt kategorisert sammenhengen mellom vaksine og dødsfall som mulig i 83 av tilfellene, som usannsynlig i 14 og som ikke-klassifiserbar i tre tilfeller. Av de 14 tilfellene som Folkehelseinstituttet klassifiserte som usannsynlige, kom ekspertgruppen til samme konklusjon hos 12, mens to ble klassifisert som mulige.

Diskusjon

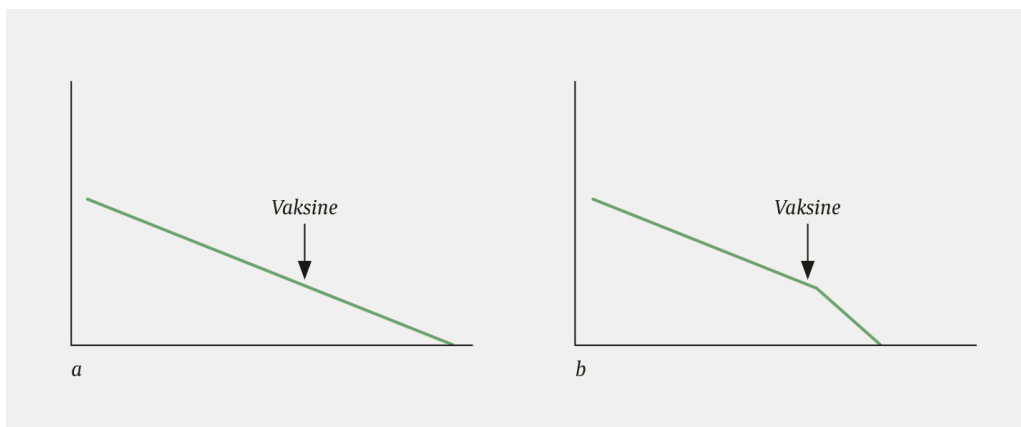
Av de 100 meldte dødsfallene klassifiserte ekspertgruppen 10 (10 %) som mest sannsynlig relatert til vaksinen, og anså for 26 (26 %) at det kunne være en mulig sammenheng. Det må understrekes at disse anslagene er svært usikre, noe som illustreres av moderate kappaverdier for samsvar mellom de initiale vurderingene. Spontanrapporteringssystemet for legemiddelbivirkninger er primært hypotesegenererende og vanskelig å bruke som grunnlag for vurdering av kausalitet. Meldingene inneholdt i mange tilfeller for lite klinisk informasjon til at det var mulig å danne seg et inntrykk av pasientens kliniske forløp og dermed en eventuell årsakssammenheng mellom vaksinerings og død. Nær halvparten av melderne sendte ikke inn tilleggsinformasjon. Særlig manglet opplysninger om hvilken livsfase pasientene befant seg i, og om de allerede før vaksinasjonen hadde raskt eller langsomt sviktende helse og allmenntilstand. Samtlige pasienter var i en kompleks klinisk situasjon preget av høy alder, skrøpeligheit og mange kroniske sykdommer, slik at mange faktorer kan ha bidratt til dødsfallene. Det er derfor i praksis umulig å fastslå med sikkerheit hvor stor rolle vaksineringsen spilte i dødsprosessen.

Siden dødeligheten i sykehjem er svært høy, er det forventet at noen pasienter ved rene tilfeldigheter vil dø kort tid etter at de er vaksinerte. Det kan ikke utelukkes at noen av de dødsfallene som ble klassifisert som sannsynlige, i virkeligheten skyldes slike tilfeldige sammentreff. Vi finner det likevel rimelig å anta at vaksinebivirkninger hos svært skrøpelige pasienter kan starte en kaskade av nye komplikasjoner som i verste fall ender med å fremskynde dødstidspunktet.

Kategoriene sannsynlig og usannsynlig ble brukt i de tilfellene der ekspertgruppen mente det var en klar sannsynlighetsovervekt den ene eller den andre veien, og kategorien mulig der det like gjerne kunne tenkes at det var en årsakssammenheng mellom vaksinering og død som at det ikke var noen sammenheng. Tilfellene klassifisert som mulig er derfor i mange tilfeller svært usikre, og noen av dem kunne kanskje også vært plassert i kategorien ikke-klassifiserbare. Gruppen vurderte langt flere tilfeller som enten sannsynlig eller usannsynlig enn hva Folkehelseinstituttet hadde gjort i sin initiale vurdering. Det skyldes sannsynligvis både tilgang på mer informasjon og kunnskap om typiske kliniske forløp hos skrøpelige eldre.

Bivirkningsmeldingene ble innsendt i løpet av ca. 50 døgn, en tidsperiode der man kan anta at det døde 2 000–2 500 sykehjemspasienter i Norge (7). Enten man antar at 10 eller 36 av disse dødsfallene var fremskyndet av vaksinen, er andelen uansett lav. I samme periode ble nær 30 000 sykehjemspasienter vaksinert, som betyr at det høyst sannsynlig må ha vært langt flere enn 100 dødsfall i sykehjem i nær tidsmessig relasjon til vaksinering i den aktuelle tidsperioden. Våre funn kan derfor ikke brukes til å estimere insidensen av vaksinerelaterte dødsfall.

Det er viktig å understreke at de aller fleste langtidspasienter i sykehjem har kort forventet gjenstående levetid. De er definitivt i livets siste fase. Dette understrekes ved at ekspertgruppen skåret 48 av 79 klassifiserbare pasienter i CFS-kategori 8 eller 9, noe som tilsier en forventet levetid på mindre enn seks måneder. Dette har to viktige implikasjoner. Den første er at ekspertgruppens oppgave i praksis var å identifisere en eventuell akselerasjon av et allerede raskt nedadgående forløp, noe som er skjematisk skissert i figur 1. En slik vurdering krever nyansert og detaljert klinisk informasjon, som i mange tilfeller ikke var tilgjengelig. Derfor er anslagene usikre. Den andre implikasjonen er at også i de tilfellene der årsakssammenhengen ble klassifisert som sannsynlig, kan døden ha inntruffet bare litt tidligere (dager, uker eller få måneder) enn den ellers ville ha gjort. Dette er et viktig moment i vurderingen. Også i disse tilfellene var vaksineringen med overveiende sannsynlighet kun en medvirkende årsak til dødsfallet. Pasientens skrøpelighet, komorbiditet og alder var også nødvendige ledd i årsakskjeden.



Figur 1 Teoretisk sammenheng mellom dødsprosess og vaksinerings, sterkt skjematisert. X-aksen illustrerer tiden og Y-aksen illustrerer gjenstående levetid. a) Vaksineringsen fremskyndet ikke døden. b) Vaksineringsen fremskyndet døden.

Våre funn bør ikke tolkes dithen at pasienter med CFS-skår på 8 generelt sett ikke skal vaksineres. Tvert imot kan skrøpelige pasienter potensielt ha et stort utbytte av vaksinerings, både fordi de har høy dødelighet av covid-19 (13), høy risiko for langtids effekter på funksjon og livskvalitet (14) samt stor glede av mindre inngripende besøksrestriksjoner i sykehjem.

Skrøpeligheitsvurderinger kan derimot brukes til å identifisere pasienter som er særlig sårbare for bivirkninger av medikamenter og sannsynligvis også vaksinebivirkninger. Det er rimelig å anta at risikoen for fatale konsekvenser av vaksinebivirkninger kan reduseres gjennom forebyggende tiltak som god hydrering, legemiddelgjennomgang og optimalisert behandling av komorbide tilstander. I tillegg er det sannsynligvis viktig med klinisk årvåkenhet overfor akutt funksjonssvikt, for eksempel på grunn av interkurrent infeksjon, omkring planlagt vaksinasjonstidspunkt, slik at vaksinasjonen eventuelt utsettes. For dem med mest reduserte fysiologiske reserver må fordeler og ulemper ved vaksinasjon vurderes grundig. Dette er etter vår mening adekvat omtalt i den nåværende versjonen av Folkehelseinstituttets veileder om koronavirusvaksine (15).

Artikkelen er fagfellevurdert.

LITTERATUR

1. Kittang BR, Hofacker SV, Solheim SP et al. Utbrudd av covid-19 ved tre sykehjem i Bergen. Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0405. [PubMed][CrossRef]
2. McMichael TM, Currie DW, Clark S et al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. N Engl J Med 2020; 382: 2005–11. [PubMed][CrossRef]
3. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. Age Ageing 2021; 50: 279–83. [PubMed][CrossRef]
4. Incalzi RA, Trevisan C, Del Signore S et al. Are vaccines against COVID-19 tailored to the most vulnerable people? Vaccine 2021; 39: 2325–7. [PubMed][CrossRef]

5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603–15. [PubMed] [CrossRef]
6. European Medicines Agency. Assessment report. Comirnaty COVID-19 mRNA vaccine. 19.2.2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf Lest 27.4.2021.
7. Haugstveit FV, Otnes B. Fire av fem eldre som dør, mottar omsorgstjenester i kommunen. Statistisk sentralbyrå 24.6.2020.
<https://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/fire-av-fem-eldre-som-dor-mottar-omsorgstjenester-i-kommunen> Lest 31.3.2021.
8. Torjesen I. Covid-19: Norway investigates 23 deaths in frail elderly patients after vaccination. *BMJ* 2021; 372: n149. [PubMed][CrossRef]
9. Wyller TB, Kittang BR, Ranhoff AH et al. Potentially fatal side effects of COVID-19 vaccination in Norwegian nursing home residents. Protocol for a review of the first 100 cases.
<http://tbwyller.no/Protocol%20for%20review%20of%20potentially%20fatal%20side%20effects%20of%20COVID-19%20vaccination%20Signed.pdf> Lest 4.5.2021.
10. Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–95. [PubMed] [CrossRef]
11. The WHO-UMC system for standardised case causality assessment.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO_causality_assessment.pdf Lest 22.4.2021.
12. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992; 304: 1491–4. [PubMed][CrossRef]
13. Geriatric Medicine Research Collaborative. Age and frailty are independently associated with increased COVID-19 mortality and increased care needs in survivors: results of an international multi-centre study. *Age Ageing* 2021; 50: 617–30. [PubMed][CrossRef]
14. Walle-Hansen MM, Ranhoff AH, Mellingsæter M et al. Health-related quality of life, functional decline, and long-term mortality in older patients following hospitalisation due to COVID-19. *BMC Geriatr* 2021; 21: 199. [PubMed][CrossRef]
15. Folkehelseinstituttet. Koronavaksine.
<https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/> Lest 17.4.2021.

Publisert: 19. mai 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0383

Mottatt 6.5.2021, første revisjon innsendt 13.5.2021, godkjent 14.5.2021.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 18. juni 2026.