

Statusartikel

Dødelighed ved difteri-tetanus-pertussis-vaccine

Charlotte Strøm

Mikkelborg Allé, Hørsholm

Ugeskr Læger 2024;186:V07240483. doi: 10.61409/V07240483

HOVEDBUDSKABER

- Difteri-tetanus-pertussis (DTP)-vaccinen omtales sporadisk som forbundet med øget dødelighed.
- En post hoc-analyse af historiske observationelle data fandt 50% forøget dødelighed, men data er aldrig siden repliceret.
- Der er ikke evidens for, at DTP-vaccinen giver øget dødelighed hos spædbørn i Danmark eller globalt, baseret på: 1) at børnedødeligheden generelt er faldende også efter indførelse af DTP-vaccinen, og 2) at et upubliceret RCT med over 6.500 randomiserede børn viste færre dødsfald med DTP-vaccinen end uden.

Difteri-tetanus-pertussis (DTP)-vaccinen har i årtier været anvendt globalt og i det danske børnevaccinationsprogram ved tre, fem og 12 måneder samt fem år. I 2023 var den globale vaccinationsdækning med tre DTP-vacciner 84%, og WHO skønner, at vaccinen bidrager til at redde 3,5-5 mio. børns liv hvert år [1].

Øget dødelighed efter DTP-vaccine, angivelig særligt for piger, har været sporadisk beskrevet [2-4]. Den potentielle negative effekt ved DTP-vaccine omtales som ikkеспецифisk negativ vaccineeffekt, jf. hypotesen om, at vacciner skulle kunne medføre afledte generelle positive og negative helbredseffekter [5]. Denne statusartikel belyser spørgsmålet, om DTP-vaccine medfører øget børnedødelighed, via gennemgang af data fra de nyeste studier, der hhv. støtter og modsiger hypotesen.

Generelle forhold vedrørende difteri-tetanus-pertussis-vaccine

I Danmark indførtes vaccination mod difteri, tetanus og pertussis i hhv. 1943, 1949 og 1961 og medførte fald i forekomst af de tre sygdomme [6] og børnedødelighed [7]. I dag anvendes kombinationsvacciner, hvis sikkerhedsprofil og beskyttende effekt varierer afhængigt af, om der anvendes helcelle- (DTPw) eller acellulære komponenter (DTPa) til kighostedelen. DTPw anvendes primært i udviklingslande på grund af lavere omkostninger og bedre immunitet trods flere bivirkninger, og DTPa anvendes primært i industrialiserede lande på grund af bedre sikkerhedsprofil og færre bivirkninger. Begge vaccintyper indgår i denne gennemgang. Alle typer DTP-vacciner giver god beskyttelse mod difteri og tetanus med mindre forskelle i beskyttelsen mod kighoste [8].

Studier til undersøgelse af dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine

Observationsstudier udgør størstedelen af litteraturen omkring DTP-vaccine, idet randomisering til placebo er uetisk. RCT sammenligner DTP-vaccintyper, eller tidspunktet for vaccinen forskydes. Som originaldata

gennemgås i denne artikel den mest aktuelle evidens og de største studier fordelt på fem observationsstudier fra Guinea-Bissau [2-4], Danmark [9] og Indien [10], to RCT fra Sverige [11] og Guinea-Bissau [12] samt et systematisk review [5] og en metaregressionsanalyse [13] (Tabel 1).

TABEL 1 Oversigt over de originaldata, der gennemgås i denne statusartikel.

Reference	Stueland, studieperiode	Studiedesign	Alder, mdr.	Børn (DTP-vaccine-eksponerede/ueksponerede), n	Døde blandt DTP-vaccineeksponerede/ueksponerede, n	Effektestimater (95% KI)
Aaby et al, 2018 [2]	Guinea-Bissau, 1978-1981	Observationsstudie	6-35	702 (553/149)	18/5 ^a	HR = 2.01 (0.74-5.41)
					32/10 ^b	HR = 1.48 (0.72-3.06)
					28/14 ^c	HR = 1.77 (0.93-3.38)
Sørensen et al, 2022 [3]	Guinea-Bissau, 2010-2014	Observationsstudie	0-2	2.398 (1.795/603)	16/13	aMRR = 1.09 (0.44-2.69)
Mogensen et al, 2017 [4]	Guinea-Bissau, 1980-1983	Observationsstudie	3-5	1.113 (462/651)	11/5	HR = 5.00 (1.53-16.3)
Jensen et al, 2019 [9]	Danmark, 1999-2016	Observationsstudie	0-16	1.122.929 (422.267/18.761) ^d	93/29	aHR = 1.51 (0.96-2.38)
Moulton et al, 2005 [10]	Indien, 1998-2002	Observationsstudie	0-6	10.274 (6771/3503)	39/169	HR = 2.4 (1.2-5.0)
Olin et al, 1997 [11]	Sverige, 1992-1995	RCT	2-3	82.892 (82.892/0)	4*	-
Agergaard et al, 2011 [12]	Guinea-Bissau, 2005-2008	RCT	9-48	568 (287/281)	2/5	-

aHR = justeret HR; aMRR = justeret MRR; DTP = difteri-tetanus-pertussis-vaccine; HR = hazard ratio; KI = konfidensinterval; MRR = mortalitetsratio.

a) Analyse 1.

b) Analyse 2.

c) Analyse 3.

d) Fordelingen af 1.122.929 (100%) børn på vaccinationsstatus var 3 DTP 422.267 (37.60%), 1 DTP 31.777 (2.83%), 2 DTP 136.062 (12.12%), 1 DTP + MFR 12.269 (1.09%), 2 DTP + MFR 70.040 (6.24%), 3 DTP + MFR 430.210 (38.31%); ingen vaccine 18.761 (1.67%); kun MFR 1.543 (0.14%); 3 DTP er referencegruppe [9].

e) Til sammenligning var spædbarnsdødeligheden i Sverige 1992 5,3/1.000 [14].

Observationsstudier fra Guinea-Bissau

Med fund af øget dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine, 2017

Et studie omfattede 651 spædbørn i alderen 3-5 måneder. Studiet, som blev publiceret i 2017, var baseret på historiske data indsamlet i 1980-1983 og var post hoc-analyseret [4]. Der observeredes fem dødsfald i den endnu ikke vaccinerede gruppe og 11 dødsfald i den vaccinerede gruppe, og mortalitets-hazard ratio (HR) var på 5,00 (95% konfidensinterval (KI): 1,53-16,3); 9,98 (95% KI: 0,81-123,0) for piger og 3,93 (95% KI: 1,01-15,3) for drenge [4]. Af fodnoten i tabel 3 i [4] fremgår det, at 30% af de angiveligt ikkevaccinerede alligevel var vaccinerede med enten DTP-vaccine eller oral poliovaccine (OPV).

Uden fund af øget dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine

2018

Et studie omfattede 702 spædbørn i alderen 6-35 måneder og var baseret på historiske data indsamlet i 1978-1981 og var post hoc-analyseret [2]. I artiklen indgår der tre supplerende analyser af udfaldet død uden nærmere angivelse af primære, sekundære og tertiære udfald [2].

Analyse 1: Antal døde med DTP-vaccine ± OPV vs. ingen DTP-vaccine var hhv. 18 og fem, hvilket gav statistisk ikkesignifikant HR på 2,01 (95% KI: 0,74-5,41); 6,67 (95% KI: 0,84-52,84) for piger og 1,04 (95% KI: 0,32-3,40) for drenge [2].

Analyse 2: Antal døde med DTP-vaccine ± OPV vs. ingen DTP-vaccine var hhv. 32 og ti, hvilket gav statistisk ikkesignifikant HR på 1,48 (95% KI: 0,72-3,06); 2,91 (95% KI: 0,84-10,00) for piger og 0,88 (95% KI: 0,34-2,62) for drenge [2].

Analyse 3: Antal døde med DTP-vaccine ± OPV vs. ingen DTP-vaccine var hhv. 28 og 14, hvilket gav statistisk ikkesignifikant HR på 1,77 (95% KI: 0,93-3,38) sammenlignet med børn, der havde modtaget en levende vaccine eller ingen vaccine, og på 1,90 (95% KI: 0,92-3,94), hvis de kun blev sammenlignet med børn, der kun havde modtaget levende vaccine [2]. De ikkesignifikante resultater til trods konkluderer artiklen, at »DTP was associated with increased child mortality, particularly for girls« [2].

2022

Et studie fulgte 2.398 spædbørn fra 2010 til 2014 og genbesøgte, jf. artiklens titel »Retesting the hypothesis that early diphtheria-tetanus-pertussis vaccination increases female mortality: an observational study within a randomised trial«, hypotesen om øget dødelighed ved DTP-vaccine [3]. Tidlig DTP-vaccine vs. forsinket/ingen DTP-vaccine gav 16 og 13 døde og statistisk ikkesignifikant justeret mortalitetsrateratio (aMRR) på 1,09 (95% KI: 0,44-2,69): 1,19 (95% KI: 0,45-3,15) for piger og 0,77 (95% KI: 0,14-4,19) for drenge [3].

Observationsstudie fra Danmark

Uden fund af øget dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine, 2019

I et registerbaseret kohortestudie indgik 1.122.929 børn i alderen 0-16 måneder [9]. Justeret HR (aHR) og absolutte risici blev beregnet for udfaldet børnedødelighed. Eksponeringen var kombinationen af de rutinemæssige vacciner mod DTP-polio-*Haemophilus influenzae* type b og mæslinger-fåresyge-røde hunde (MFR) i den tidlige barndom. Hospitalsindlæggelse på grund af ulykker blev analyseret som negativ kontrol [9]. I gruppen tre DTP-vacciner vs. ingen vaccine var der 93 og 29 døde, hvilket gav ikkesignifikant aHR = 1.51 (95% KI: 0,96-2,38). For gruppen med tre DTP-vacciner + MFR-vaccination sås statistisk signifikant lavere justeret dødelighed end referencegruppen med tre DTP-vacciner, aHR = 0,45 (95% KI: 0,35-0,57) [9]. Børn med kun en eller to DTP-vacciner havde højere risiko for at dø, hhv. aHR på 1,96 (95% KI: 1,34-2,89) og 1,55 (95% KI: 1,14-2,13) [9]. Vaccination med tre DTP + MFR var forbundet med en reduceret risiko for hospitalsindlæggelse på grund af ulykker, aHR = 0,83 (95% KI: 0,80-0,85), sammenlignet med referencegruppen med tre DTP-vacciner [9]. Studiet bekræftede ikke hypotesen om, at DTP-vaccine øger dødeligheden, men bekræftede residual konfounding i et nøje justeret observationsstudie [9].

Observationsstudie fra Indien

Uden fund af øget dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine, 2005

En stor kohorte af spædbørn (n = 10.274) randomiseret til tilskud af A-vitamin ved fødslen blev fulgt til seksmånedersalderen for overlevelse [10]. I de statistiske analyser undersøgte efterfølgende, hvad Bacillus Calmette-Guérin (BCG)- samt DTP-vaccination betød for spædbørnenes risiko for at dø. Af artiklens tabel 3 [10] fremgår, at vaccination med DTP ± BCG i meget høj grad var forbundet med nedsat dødelighed, både hos piger og drenge; i gruppen uden DTP- ± BCG-vaccine døde 169 vs. 39 med DTP- ± BCG-vaccine [10]. Artiklen konkluderer, at alle tre vacciner (BCG, DTP og OPV), som blev undersøgt, var forbundet med beskyttelse mod død [10].

RCT fra Sverige

Uden rapporterede dødsfald ved difteri-tetanus-pertussis-vaccine, 1997

I alt 82.892 spædbørn i alderen 2-3 måneder blev randomiseret til vaccination med tokomponent-DTPa (n = 20.697), trekomponent-DTPa (n = 20.728), femkomponent-DTPa (n = 20.747) eller DTPw (n = 20.720) [11]. Spædbørnene blev vaccineret ved tre, fem og 12 måneder eller ved tre, fire og seks måneder. Data for alle rapporterede tilfælde af dyrkningsbekræftet kighoste blev indsamlet ved treårsopfølgning [11]. Studiet sammenligner DTP-vaccinetyper og har ikke et primært udfald på dødelighed. Qua studiets størrelse er analysen af sikkerhedsdata dog relevant i vurderingen af, om DTP-vaccine skulle være forbundet med øget dødelighed. Fire børn døde, og børnedødeligheden i baggrundsbornebefolkningen var i 1992 5,3/1.000 [14]. Studiet rapporterer ingen dødsfald forbundet med vaccinerne under forsøget [11]. Forekomst af høj feber, kramper og hypotoni var hyppigere ved vaccination med DTPw sammenlignet med vaccination med de acellulære typer [11].

RCT fra Guinea-Bissau

Med færre dødsfald ved difteri-tetanus-pertussis-vaccine end uden, 2011

I et mindre, ikkefuldført RCT blev 568 børn i alderen 9-48 måneder randomiseret til at få mæslingevaccine (MV) + DTP-vaccine + OPV eller MV + OPV. Efter et år oplevede DTP-vaccine + MV + OPV-gruppen 0,6% dødelighed (n = 2 af 287; en pige, en dreng) vs. 1,8% (n = 5 af 281; tre piger, to drenge) i MV + OPV-gruppen [12]. Artiklen anfører statistiske test for mere end 100 ikkeprioriterede udfald, men ingen for dødelighed [12].

Undersøgelser af 17 difteri-tetanus-pertussis-vaccine-studier

Systematisk review, 2016

The WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) udarbejdede i 2016 et systematisk review af ikkespecifik effekt og all-cause mortalitet ved BCG-, mæslinge- og DTP-vaccine [5]. For DTP-vaccine blev 17 observationsstudier inkluderet (16 kohortestudier og et case-kontrol-studie), og syv studier blev ekskluderet på grund af meget høj risiko for bias [5]. Resultatet var en statistisk ikkesignifikant gennemsnitlig relativ risiko (RR) for all-cause mortalitet efter DTP-vaccination på 1,38 (95% KI: 0,92-2,08) i ti observationsstudier, hvoraf alle vurderedes at være i høj risiko for bias [5]. Analysen af effekten af DTP-vaccine på dødelighed hos piger vs. drenge viste statistisk ikkesignifikant RR på 0,72 (95% KI: 0,46-1,14) [5]. I artiklen beskrives de potentielle, ikkespecifikke vaccineeffekter som inkonsekvente [5].

Metaregressionsanalyse, 2019

Udvælgelsen af studier i foromtalt systematiske review af *Higgins et al* [5] er siden blevet diskuteret på grund af den høje risiko for bias i observationsstudier. I en metaregressionsanalyse blev alle 17 DTP-vaccinestudier, som var inkluderet i reviewet [5], analyseret systematisk for risiko for selektionsbias, misklassificering af eksponering og udfald, konfounding og differentielle kointerventioner [13]. Analysen viser, at den observerede effekt af DTP-vaccine fundet i individuelle studier på all-cause mortalitet udelukkende kan findes i studier udført i Guinea-Bissau, jf. artiklens figur 1, og at bias ikke kunne udelukkes som en del af forklaringen [13].

Diskussion

Denne gennemgang viser, at data vedr. øget dødelighed ved DTP-vaccine baseres på små tal [4] med øget risiko for tilfældig variation. Data har ikke kunnet repliceres i observationsstudier udført i lavindkomst- [2, 3, 10] eller højindkomstlande [9]. Et stort RCT har ikke rapporteret dødsfald som følge af DTP-vaccine [11], mens en subgruppe i et RCT har rapporteret færre dødsfald med DTP-vaccine end uden [12].

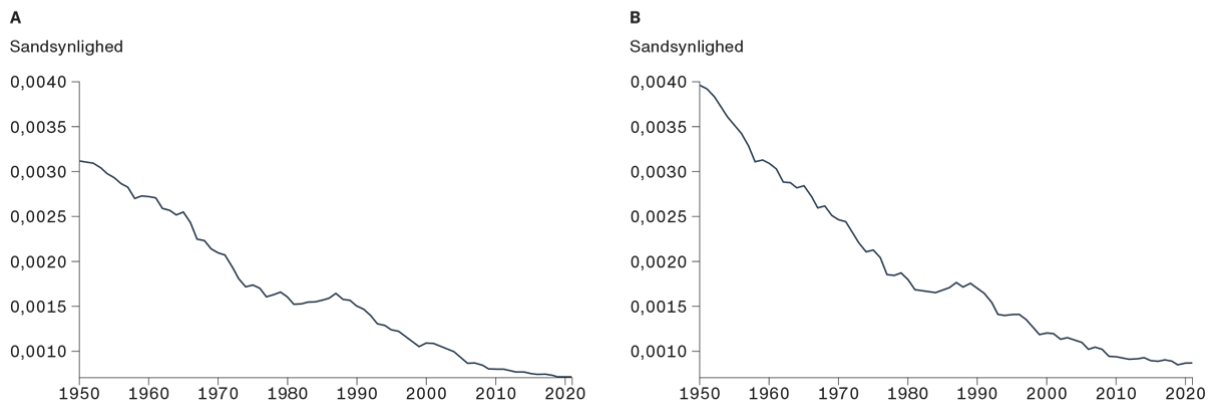
Bias er en velkendt fejlkilde ved observationsstudier [15, 16] og er særligt udtalt for vaccinstudier [17-22]. Stramt undersøgelsesdesign, en forudplanlagt, stringent statistisk analyseplan og justering for alle relevante konfundere reducerer risiko for bias og konfounding og øger sandsynligheden for, at resultater fra observationsstudier kan repliceres [23-28]. Negative kontroller illustrerer imidlertid, at observationelle vaccinstudier trods justeringer indeholder residual konfounding [9, 22], hvorfor tolkning af, hvilke effekter der kan tilskrives healthy-wealthy vaccinée-bias vs. reel vaccineeffekt, er begrænset i selv meget store observationelle datasæt [9, 10, 17-22].

Ud over healthy-wealthy vaccinée-selektionsbias kan betydende bias i observationelle vaccinstudier skyldes venstrecensurering (begivenhed er sket før studiets start og registreres ikke) eller højrecensurering (data mangler, da observationen sluttede, før begivenheden indtrådte) [29]. Post hoc-analyser af post hoc-selektede historiske observationelle data udgør et metodologisk problem, idet analyserne er vanskelige for andre forskere at efterprøve [2, 4]. Observationsstudier er derfor primært hypotesegenererende, mens RCT er nødvendige for at bevise kausalitet [21, 22]. SAGE-reviewet fra 2016 identificerede kun observationsstudier og ingen RCT for dødelighed ved DTP-vaccine [5]. Forfatterne peger på, at randomiserede studier er vejen frem til at fastslå sikkerheden omkring DTP-vaccine [5]. I RCT NCT00244673 rekrutteredes 6.534 børn i Guinea-Bissau 2005-2011

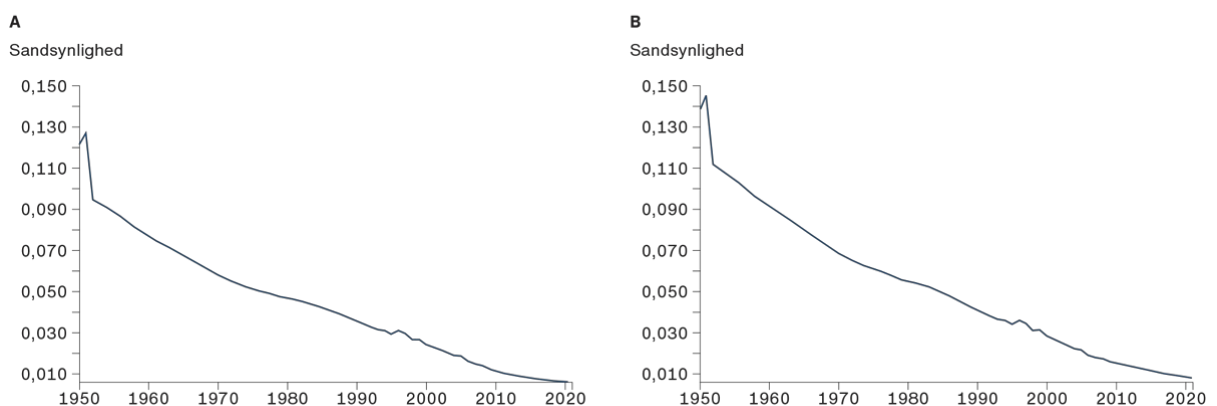
med henblik på at undersøge effekten af ikke at administrere DTP-vaccine samtidig med eller efter MV med børnedødelighed som primært udfald. Hovedudfaldet (mortalitet) af dette RCT viste ingen forskel imellem sammenligningsgrupperne (personlig kommunikation med *J. Agergaard*). Fraset sekundære udfald [12] er data aldrig publiceret i et videnskabeligt tidsskrift (personlig kommunikation med *J. Agergaard*), hvorfor NCT00244673 ikke indgik i SAGE-reviewet [5].

En pragmatisk måde at undersøge, om DTP-vaccine skulle være forbundet med øget dødelighed, vil være at kigge på kurver for børnedødelighed i f.eks. Danmark og Guinea-Bissau. Kurverne støtter ikke hypotesen om øget børnedødelighed eller øget dødelighed blandt piger sammenlignet med drenge efter introduktion af DTP-vaccine (**Figur 1** og **Figur 2**) [30].

FIGUR 1 Aldersspecifikt estimat for børnedødelighed (12-23 måneder) over tid (1950-2021) i Danmark hos hhv. piger (**A**) og drenge (**B**). Oversat og gengivet med tilladelse fra Institute for Health Metrics and Evaluation [30], alle rettigheder forbeholdes.



FIGUR 2 Aldersspecifikt estimat for børnedødelighed (12-23 måneder) over tid (1950-2021) i Guinea-Bissau hos hhv. piger (**A**) og drenge (**B**). Bemærk, at Y-aksens inddeling adskiller sig fra Y-aksen på Figur 1. Oversat og gengivet med tilladelse fra Institute for Health Metrics and Evaluation [30], alle rettigheder forbeholdes.



Korrespondance *Charlotte Strøm*. E-mail: cs@sharpen.dk

Antaget 23. oktober 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 2. december 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V07240483

doi 10.61409/V07240483

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine mortality

Although the diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine is lifesaving through decades, it has been voiced that the vaccine is associated with 50% increase in mortality, an alleged negative non-specific vaccine effect prone to girls. Post hoc analyses of historical observational data supporting the hypothesis of the DTP vaccine having detrimental effects have never been replicated in low- or high-income countries. An RCT in Guinea-Bissau found fewer deaths with DTP vaccine than without. The hypothesis seems further rejected by the overall decline over time in child mortality in both girls and boys.

REFERENCER

1. WHO. Vaccines and immunization. WHO, 2023. www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization/vaccinate-on-time-every-time=tab_1 (jul 2024)
2. Aaby P, Mogensen SW, Rodrigues A, Benn CS. Evidence of increase in mortality after the introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine to children aged 6-35 months in Guinea-Bissau: a time for reflection? *Front Public Health*. 2018;6:79. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00079>
3. Sørensen MK, Schaltz-Buchholzer F, Jensen AM et al. Retesting the hypothesis that early diphtheria-tetanus-pertussis vaccination increases female mortality: an observational study within a randomised trial. *Vaccine*. 2022;40(11):1606-1616. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.008>
4. Mogensen SW, Andersen A, Rodrigues A et al. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis and oral polio vaccine among young infants in an urban African community: a natural experiment. *EBioMedicine*. 2017;17:192-198. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.041>
5. Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016;355:i5170. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5170>
6. Statens Serum Institut. Sygdomsforekomst før og efter indførelse af vaccination. Statens Serum Institut, 2024. www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/sygdomsforekomst-foer-og-efter-vaccination (jul 2024)
7. Danmarks Statistik. Spædbarnsdødeligheden i Danmark er lav, men langt fra Europas laveste. Danmarks Statistik, 2017 www.dst.dk/da/Statistik/nyheder-analyser-publ/bagtal/2017/2017-06-27-spaedbarsdoedeligheden-i-danmark (jul 2024)
8. Godfroid F, Denoël P, de Grave D et al. Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) combination vaccines and evaluation of pertussis immune responses. *Int J Med Microbiol*. 2004;294(5):269-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2004.07.007>
9. Jensen A, Andersen PK, Stensballe LG. Early childhood vaccination and subsequent mortality or morbidity: are observational studies hampered by residual confounding? A Danish register-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(9):e029794. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029794>
10. Moulton LH, Rahmathullah L, Halsey NA et al. Evaluation of non-specific effects of infant immunizations on early infant mortality in a southern Indian population. *Trop Med Int Health*. 2005;10(10):947-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2005.01434.x>
11. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad hoc group for the study of pertussis vaccines. *Lancet*. 1997;350(9091):1569-77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)06508-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)06508-2)
12. Agergaard J, Nante E, Poulstrup G et al. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine administered simultaneously with measles vaccine is associated with increased morbidity and poor growth in girls. A randomised trial from Guinea-Bissau. *Vaccine*. 2011;29(3):487-500. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.071>
13. Bollaerts K, Verstraeten T, Cohet C. Observational studies of non-specific effects of Diphtheria-Tetanus-Pertussis vaccines in

- low-income countries: assessing the potential impact of study characteristics, bias and confounding through meta-regression. *Vaccine*. 2019;37(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.049>
14. Macrotrends. Sweden Infant Mortality Rate 1950-2024. Available from: <https://www.macrotrends.net/global-metrics/countries/SWE/sweden/infant-mortality-rate> (okt 2024)
 15. Jacobsen TN, Nohr EA, Frydenberg M. Selection by socioeconomic factors into the Danish National Birth Cohort. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(5):349-55. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9448-2>
 16. Bliddal M, Liew Z, Pottegård A et al. Examining nonparticipation in the maternal follow-up within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*. 2018;187(7):1511-1519. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy002>
 17. Tielemans S, de Melker HE, Hahné SJM et al. Non-specific effects of measles, mumps, and rubella (MMR) vaccination in high income setting: population based cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 2017;358:j3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3862>
 18. Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D et al. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1223-1233. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612296>
 19. Mølbak K, Hansen ND, Valentiner-Branth P. Pre-vaccination care-seeking in females reporting severe adverse reactions to HPV vaccine. A registry based case-control study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162520. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162520>
 20. Krogsgaard LW, Vestergaard CH, Plana-Ripoll O et al. Health care utilization in general practice after HPV vaccination - a Danish nationwide register-based cohort study. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184658>
 21. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Frequency and impact of confounding by indication and healthy vaccinee bias in observational studies assessing influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2015;15:429. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1154-y>
 22. Obel N, Fox MP, Tetens MM et al. Confounding and negative control methods in observational study of SARS-CoV-2 vaccine effectiveness: a nationwide, population-based Danish health registry study. *Clin Epidemiol*. 2024;16:501-512. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S468572>
 23. Christenfeld NJS, Sloan RP, Carroll D, Greenland S. Risk factors, confounding, and the illusion of statistical control. *Psychosom Med*. 2004;66(6):868-75. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000140008.70959.41>
 24. Cole SR, Hernán MA. Fallibility in estimating direct effects. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):163-5. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.163>
 25. Groenwold RHH, Hak E, Hoes AW. Quantitative assessment of unobserved confounding is mandatory in nonrandomized intervention studies. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(1):22-8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.02.011>
 26. Kahlert J, Gribsholt SB, Gammelager H et al. Control of confounding in the analysis phase - an overview for clinicians. *Clin Epidemiol*. 2017;9:195-204. <https://doi.org/10.2147/lep.S129886>
 27. McNamee R. Regression modelling and other methods to control confounding. *Occup Environ Med*. 2005;62(7):500-6, 472. <https://doi.org/10.1136/oem.2002.001115>
 28. Pourhoseingholi MA, Baghestani AR, Vahedi M. How to control confounding effects by statistical analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(2):79-83
 29. Lopez-Lopez JA, Sterne JAC, Higgins JPT. Selection bias introduced by informative censoring in studies examining effects of vaccination in infancy. *Int J Epidemiol*. 2019;48(6):2001-2009. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz092>
 30. Institute for Health Metrics and Evaluation. Child mortality. Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020. <https://vizhub.healthdata.org/mortality/age-estimation> (jul 2024)