

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Antaget: 18. februar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Brookmeyer R, Blades N. Statistical Models and bioterrorism: application to the U.S. Anthrax Outbreak. *J Am Stat Assoc* 2003;98:781-8.
2. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ et al. The effectiveness and safety of vaccines against human anthrax: a systematic review. *Vaccine* 2003;16:880-4.
3. Enstone JE, Wale MC, Nguyen V et al. Adverse medical events in British service personnel following anthrax vaccination. *Vaccine* 2003;21:1348-54.
4. Stepanov AV, Marinin LI, Pomerantsev AP et al. Development of novel vaccines against anthrax in man. *J Biotechnol* 1996;44:155-60.
5. Jernigan DB, Raghunathan PL, Bell BP et al. Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: epidemiologic findings. *Emerg Infect Dis* 2002;8:1019-28.
6. Baillie LW, Fowler K, Turnbull PC. Human immune responses to the UK human anthrax vaccine. *J Appl Microbiol* 1999;87:306-8.
7. Wasserman GM, Grabenstein JD, Pittman PR et al. Analysis of adverse events after anthrax immunization in US Army medical personnel. *J Occup Environ Med* 2003;45:222-33.
8. Fellows PF, Linscott MK, Ivins BE et al. Efficacy of a human anthrax vaccine in guinea pigs, rabbits, and rhesus macaques against challenge by *Bacillus anthracis* isolates of diverse geographical origin. *Vaccine* 2001;19:3241-7.
9. Brachman PS, Gold H, Plotkin SA et al. Field evaluation of a human anthrax vaccine. *Am J Public Health* 1962;52:632-45.
10. Pittman PR, Mangiafico JA, Rossi CA et al. Anthrax vaccine: increasing intervals between the first two doses enhances antibody response in humans. *Vaccine* 2000;19:213-6.

Bivirkninger ved anthraxvaccination i forbindelse med udsendelse af danske soldater til Irak

Reservelæge Christian Svane, reservelæge Morten Sonne & stabslæge Lars Ravnborg Nissen

Hærens Operative Kommando, Karup

Resumé

Introduktion: I forbindelse med den politiske beslutning om Danmarks deltagelse i krigen mod Irak besluttede forsvaret at vaccinere samtlige udsendte mod anthrax. I denne artikel beskrives type og frekvens af bivirkninger i forbindelse med vaccinationerne.

Materiale og metoder: I perioden fra marts 2003 til februar 2004 blev der ved forsvarets vaccinationssteder registreret 1.899 vaccinationer med anthraxvaccine af i alt 755 personer. Eventuelle bivirkninger blev registreret på et skema udarbejdet af Forsvarets Sundhedstjeneste.

Resultater: Ingen personer havde livstruende/alvorlige bivirkninger. Dataene viste en statistisk signifikant faldende bivirkningsfrekvens mellem de fire vaccinationsserier. For mænd fandtes bivirkninger efter anden vaccination at være afhængig af evt. bivirkninger efter første vaccination. Bivirkninger ved tredje og fjerde vaccination var derimod uafhængige af evt. bivirkninger ved første og anden vaccination. For kvinder kunne der ikke påvises sammenhæng mellem vaccinationsserierne. Der kunne ikke påvises forskel i bivirkningsfrekvensen mellem mænd og kvinder.

Konklusion: Sammenlignet med andre studier af selvrapporterede bivirkninger var bivirkningsfrekvensen lav. Dataene viste faldende bivirkningsfrekvens mellem de enkelte vaccinationsserier. Ligeledes blev der fundet en afhængighed mellem bivirkninger i forbindelse med anden vaccination ved evt. bivirkninger i forbindelse med første vaccination, som delvist bekræftes af resultaterne af andre studier. Der kunne ikke findes kønsforskelle, men dette skyldes sandsynligvis, at kun få kvinder indgik i undersøgelsen. Ved højt trusselsniveau for anvendelse af biologiske kampstoffer vurderes anthraxvaccination at være relevant.

Anthrax (miltbrand) er en alvorlig sygdom forårsaget af *Bacillus anthracis*. Sygdommen forekommer i tre former – inhalationsanthrax, kutan anthrax og gastrointestinal anthrax. Inhalationsanthrax er ubehandlet dødelig med et hurtigt forløb (timer). Kutan anthrax har ubehandlet en mortalitet på mindre end 20%. Gastrointestinal anthrax er generelt dødelig, da diagnosen er vanskelig at stille i tide [1].

I efterforløbet af 11. september 2001 blev der i USA registreret 11 bekræftede tilfælde af kutan anthrax og 11 bekræftede tilfælde af inhalationsanthrax, heraf var fem fatale. I alle tilfælde blev anthraxsporer spredt via breve [2]. Irak har tidligere anvendt kemiske våben og erkendte i 1995 over for en FN-kommission produktion og besiddelse af våbengjort anthrax [3]. Det vides, at Irak har været i besiddelse af mindst 42 ton koncentrerede miltbrandsporer [3, 4]. WHO har beregnet, at 50 kg *B. anthracis* frigjort i vindretningen mod en by med 500.000 indbyggere vil resultere i 95.000 dødsfald og 125.000 hospitaliseringer [5].

Anthraxvaccination anbefales til personer, der arbejder med forarbejdning af visse skind, eller som arbejder med *B. anthracis* i laboratorier. Siden 1997 har man i USA vaccineret de væbnede styrker af frygt for anthrax benyttet som biologisk våben [6].

I forbindelse med den politiske beslutning om Danmarks deltagelse i krigen mod Irak valgte forsvaret at vaccinere samtlige udsendte (soldater, politi og civile) mod anthrax. Vaccinationerne blev gennemført på forsvarets infirmerier i perioden fra marts 2003 til februar 2004, hvorefter de er ophørt. Forsvarets Sundhedstjeneste (FSU) valgte at registrere alle bivirkninger i forbindelse med vaccinationsprogrammet.

Der eksisterer to humane anthraxvacciner – en amerikansk (Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA)) og en engelsk (Anthrax Vaccine). Der foreligger ingen data for beskyttelsesgrad hos

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Type og antal registrerede bivirkninger ved de enkelte vaccinationsserier samt samlet, opdelt i lokale og systemiske bivirkninger.

Bivirkningstype	1. vaccination	2. vaccination	3. vaccination	4. vaccination	Samlet
<i>Lokale bivirkninger</i>					
Subkutan noduli	4	2	0	0	6
Inflammation lokalt	21	12	3	0	36
Smerte ved indstikssted	49	31	10	0	90
Andre lokale reaktioner	3	0	0	0	3
Lokale bivirkninger i alt	77	45	13	0	135
<i>Systemiske bivirkninger</i>					
Influenzalignende symptomer	48	15	10	0	73
Træthed/utpashed	11	8	1	0	20
Feber	14	6	1	0	21
Svedtendens	4	0	0	0	4
Kvalme	5	0	0	0	5
Diaré	1	3	1	0	5
Andre gastrointestinale symptomer	2	1	0	0	3
Hovedpine	8	3	0	0	11
Svimmelhed	4	3	0	0	7
Kløe	1	3	2	1	7
Uspecifik smerte i vaccineret ekstremitet	40	28	5	0	73
Ledsmerter	12	4	6	0	22
Muskelsmerter	5	1	0	0	6
Andre systemiske bivirkninger ^a	8	1	3	1	13
Systemiske bivirkninger i alt	163	76	29	2	270
Total	240	121	42	2	405

a) Andre bivirkninger: kulderystelser, svaghed, opkastning, orale symptomer, dyspnø, svælgssymptomer, paræstesier, søvnforstyrrelser, øjensymptomer, andre hudsymptomer og hjertebanken.

menesker af de eksisterende anthraxvacciner. Dog findes der data for en mindre potent vaccine, der blev benyttet tidligere og viste en signifikant beskyttelsesgrad på 93% i et placebo-kontrolleret studie. AVA er vist at være yderst effektiv i forsøg med nonhumane primater, som betragtes som de bedste modeller for sygdom hos mennesker og de bedste til belysning af immunrespons hos mennesker. De to humane vacciner adskiller sig på visse områder, men har samme beskyttelsesgrad i dyreforsøg [6]. I den beskrevne vaccinationsserie er der anvendt den engelske vaccine, hvoraf der gives i alt fire vaccinationer til tiden 0, tre uger, seks uger og 32 uger samt en årlig booster.

Formålet med denne undersøgelse var ud fra gennemgang af protokoller over vaccinationer mod anthrax foretaget ved forsvarrets infirmerier i perioden fra marts 2003 til februar 2004 at beskrive antallet og typerne af bivirkninger.

Materiale og metoder

Populationen i denne undersøgelse bestod af alle mænd og kvinder, der var ansat civilt eller militært i forsvaret, i politiet eller civilt som i forbindelse med udsendelse til Irak blev vaccineret ved et af forsvarrets infirmerier i perioden fra marts 2003 til februar 2004.

Undersøgelsen, der er et registerprojekt, er baseret på gennemgang af et af FSU udarbejdet registreringskema. Af skemaet fremgår navn, personnummer, medarbejdernummer, vaccinations-dato, batch-nummer, vaccinationssted og eventuelle bivirkninger. Der var tale om selvrapporterede bivirkninger.

Den anvendte vaccine var: Anthrax Vaccine (*alum precipitated sterile filtrate*), MRA (*Microbiological Research Authority*)/CAMR (*Centre for Applied Microbiology and Research*), Porton Down, Salisbury, Wiltshire AP4 OJG, England.

Til efterfølgende rubricering af bivirkninger er anvendt Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) registreringskema (modificeret). VAERS er et passivt overvågningsprogram påbegyndt i 1990 i samarbejde mellem de amerikanske Food and Drug Administration og Centers for Disease Control and Prevention [7].

Dataregistrering/analyse er foretaget vha. Microsoft Excel 2002.

Til statistisk beregning er anvendt StatXact 3 For Windows, CYTEL Software Cooperation.

Der foreligger en skriftlig udtalelse fra Den Videnskabs-etiske Komité for Københavns Amt, hvoraf det fremgår, at der er tale om et registerprojekt, der ikke skal anmeldes. Projektet er godkendt af Datatilsynet.

Resultater

I alt blev der registreret 1.899 vaccinationer (doser) af 755 personer – 742 mænd, 11 kvinder og to af uoplyst køn. Forsvarets Sundhedstjeneste indkøbte 7.800 vaccinedoser, hvoraf 100 blev kasseret. Det vurderes, at alle de resterende 7.700 doser blev benyttet. Der er således registreret i alt 24% af de givne vacciner i denne undersøgelse.

De registrerede bivirkninger fremgår af Tabel 1. I alt blev der registreret 405 bivirkninger hos 298 personer. En person kunne således have flere bivirkninger. Af de registrerede bivirkninger var 135 (33%) lokale og 270 (67%) systemiske. Ingen personer havde livstruende/alvorlige bivirkninger.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Af **Tabel 2** fremgår bivirkningsfrekvensen i de fire vaccinationsserier. I alt havde 39,5% bivirkninger. Dataene viser en statistisk signifikant faldende bivirkningsfrekvens mellem de enkelte vaccinationsserier (McNemars test: $p < 0,00005$). For mænd gjaldt det, at bivirkninger efter anden vaccination var afhængig af evt. bivirkninger efter første vaccination (Fishers eksakte test: $p < 0,00005$). Bivirkninger ved tredje og fjerde vaccination var derimod uafhængige af evt. bivirkninger ved første og anden vaccination. For kvinder kunne der ikke påvises sammenhæng mellem første og anden vaccination. Der var for få data til statistisk analyse af evt. afhængighed mellem tredje vaccination og første og anden vaccination. I undersøgelsen indgik der ingen kvinder, der fik alle fire vaccinationer. Der kunne ikke påvises forskel i bivirkningsfrekvensen mellem mænd og kvinder (Pearson χ^2 -test: $p = 0,15$).

Diskussion

I denne undersøgelse blev der fundet bivirkninger hos 39,5% af de vaccinerede med et signifikant fald i bivirkningsfrekvens mellem de enkelte vaccinationsserier. En tredjedel af alle bivirkninger var lokale, og to tredjedele var systemiske. For mænd (som udgjorde næsten hele populationen) blev det fundet, at bivirkninger efter anden vaccination var statistisk afhængig af evt. bivirkninger efter første vaccination, men at bivirkninger ved tredje og fjerde vaccination var uafhængige af bivirkninger ved første og anden vaccination.

I en sammenlignelig engelsk undersøgelse af 129 personer vaccineret med den samme engelske vaccine, var den samlede frekvens af bivirkninger den samme (40%). Der blev ligeledes fundet et signifikant fald i bivirkninger over tid. 47% af personerne havde lokale bivirkninger, 24% havde systemiske og 27% havde både og. I undersøgelsen blev der fundet en statistisk sikker afhængighed ($p = 0,02$) af bivirkninger ved tredje vaccination betinget af bivirkninger ved både første og anden vaccination [8].

I en kohorte af 601 sundhedsansatte, der blev vaccineret med den amerikanske vaccine (AVA), var lokale reaktioner almindelige (f.eks. rapporterede 66% af mændene og 79,7% af kvinderne om muskelømhed efter første vaccination). Systemiske bivirkninger var mindre hyppige. Der blev fundet relativt flere lokale bivirkninger hos kvinder end hos mænd, men ikke forskel i systemiske reaktioner [4].

En gennemgang af alle rapporter (602) til det amerikanske Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) i 1998 og 1999, hvor der ved udgangen af 1999 var givet mere end 1,3 mio. doser AVA, tydede på, at bivirkningsfrekvensen var højest ved første vaccinationsserie og herefter faldende. Der blev fundet en relativ dominans af kvinder, der rapporterede om bivirkninger [7].

Ved registrering af selvrapporterede bivirkninger hos 1.583 frivillige ved United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) over en 25-års-periode med AVA fandt man 1% systemiske og 3,6% lokale reaktioner.

Der blev i undersøgelsen fundet en forøget sandsynlighed for lokale reaktioner ved efterfølgende vaccinationer betinget af tidligere lokale reaktioner [9].

Lægemeddelstyrelsen har pr. marts 2004 i forbindelse med anthraxvaccinationer registreret 31 bivirkningsindberetninger med i alt 65 bivirkninger, heraf 20% lokale og 80% systemiske. Det er ikke oplyst, hvilken vaccine der er benyttet ved de enkelte registreringer [10].

Dette studie bygger på selvrapporterede bivirkninger, som oftest vil underestimere det reelle antal bivirkninger, særligt mindre alvorlige symptomer. Det er således tænkeligt, at flere vil betragte lokale reaktioner som »naturlige« og altså ikke som egentlige bivirkninger. Evt. alvorlige bivirkninger kan mangle i data, hvis disse har været til stede ved første vaccination og har medført afbrydelse af vaccinationsserien. Selv om kun 24% af de i alt ca. 7.700 givne vacciner er registreret i dette studie, er ca. 55% af de i studieperioden vaccinerede personer registreret. Inden registreringen blev påbegyndt i marts 2003 i forbindelse med forberedelsen af udsendelse af det første samlede danske styrkebidrag til Irak, havde Danmark allerede udsendt et betydeligt bidrag fra søværnet, specialstyrkeenheder og et kirurghold. Disse personer blev vaccineret i januar 2003 og indgik således ikke i registreringen, men er medtaget i beregningen af givne doser. I perioden, som dette studie omfatter, blev ca. 1.350 personer vaccineret og udsendt, hvilket giver en registrering på ca. 55%. Ikke alle skemaer er således returneret til FSU, hvorfor selektionsbias ikke helt kan afvises. Da vaccinationerne blev centraliseret på relativt få infirmerier, og langt hovedparten af de udsendte personer var i aldersgruppen 25-45 år, vurderes selektionsbias dog ikke at være særlig sandsynlig. Der er dog fortsat et betydeligt antal registrerede vaccinationer (1.899) til at give studiet statistisk sikkerhed.

Som det fremgår af Tabel 2, var antallet af vaccinerede, der rapporterede om en eller flere bivirkninger ved fjerde vaccinationsserie lavt, sammenlignet med de første tre vaccinationsserier. Dette kan skyldes, at fjerde vaccination (*booster*) gives sent (32. uge). Da forsvaret ophørte med anthraxvaccination i februar 2004, havde flere vaccinerede endnu ikke afsluttet vaccinationsserien og havde derfor heller ikke fået fjerde vaccination. Samtidig må det antages, at interessen hos den vaccinerede for efter afslutning af vaccinationsserien at henvende sig med oplysninger om evt. bivirkninger kunne være relativt beskeden.

Tabel 2. Antal vaccinerede, der rapporterede om en eller flere bivirkninger og ingen bivirkninger.

Vaccinations-serie	1. vaccination n (%)	2. vaccination n (%)	3. vaccination n (%)	4. vaccination n (%)
Bivirkninger	172 (24,3)	96 (15,9)	29 (6,7)	1 (0,6)
Ingen bivirkninger	536	509	402	154

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Der blev ikke registreret alvorlige/livstruende bivirkninger i dette studie. Ved den eneste anden undersøgelse, hvori man beskrev den engelske vaccine [8], blev der fundet en identisk bivirkningsfrekvens, men med en anden fordeling af systemiske/lokale bivirkninger.

Dette kan forklares ved, at der ikke var tale om selvrapporterede bivirkninger. Samtidig var studiets definition af systemiske/lokale bivirkninger ikke præciseret. I to amerikanske studier [4, 9] blev der fundet hhv. flere og færre bivirkninger end i dette studie. Igen havde studiet med selvrapporterede bivirkninger færrest indberetninger (1% systemiske og 3,6% lokale reaktioner) [9]. Fordelingen af systemiske/lokale bivirkninger i Lægemiddelstyrelsens registrering svarer til fundene i dette studie [10]. Det må forventes, at en stor del af disse registreringer omfatter personer, som indgår i vores undersøgelse.

Det i dette studie højsignifikante fald i frekvensen af bivirkninger mellem vaccinationsserierne er i overensstemmelse med resultaterne fra de studier, hvori sammenhængen blev undersøgt [7, 8].

Bivirkning efter anden vaccination blev i dette studie fundet at være stærkt signifikant afhængig af evt. bivirkning efter første vaccination ($p < 0,00005$). I [8] blev der fundet en afhængighed af bivirkninger ved tredje vaccination betinget af bivirkninger ved både første og anden vaccination, som ikke kunne genfindes i vores studie ($p = 0,36$ for en sådan sammenhæng). Der blev i [9] fundet en forøget sandsynlighed for lokale reaktioner ved efterfølgende vaccinationer betinget af tidligere lokale reaktioner, som er delvist i overensstemmelse med resultaterne i dette studie. Den beskrevne sammenhæng mellem anden og første vaccination må siges at være sikker.

Den i [4, 7] beskrevne overhyppighed af bivirkninger hos kvinder kunne ikke genfindes i dette studie. De meget få observationer for kvinder (11 kvinder) forklarer denne forskel.

Konklusion

I dette studie havde 39,5% bivirkninger i forbindelse med anthraxvaccination. Ingen af disse var livstruende/alvorlige. Dette svarer til, hvad der er fundet i andre undersøgelser, dog blev der fundet relativt flere systemiske bivirkninger i dette studie. Data viste en statistisk signifikant faldende bivirkningsfrekvens mellem de enkelte vaccinationsserier, som må betragtes som meget sikker. Ligeledes blev der fundet en afhængighed mellem bivirkninger i forbindelse med anden vaccination ved evt. bivirkninger ved første vaccination. Denne sammenhæng vurderes at være sikker. Der kunne ikke findes kønsforskelle i bivirkningsfrekvensen, men dette er meget usikkert pga. de få kvinder i undersøgelsen.

Risikoen ved eksponering for miltbrandbakterier som biologisk kampstof er stor med forventet meget høj dødelighed trods intensiv behandling ved inhalationsanthrax. Ved højt

trusselsniveau for anvendelse af biologiske kampstoffer vurderes vaccination af eksponeret personel derfor at være relevant.

Korrespondance: *Christian Svane*, Nøjsomhedsvej 20, 3. th., DK-2100 København Ø. E-mail: csvane18@hotmail.com

Antaget: 28. februar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Turnbull PCB. Introduction: anthrax history, disease and ecology. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;271:1-19.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax – Connecticut, 2001. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:1077-9.
3. Zilinskas RA. Iraq's biological weapons. *JAMA* 1997;278:418-24.
4. Wasserman GM, Grabenstein JD, Pittman PR et al. Analysis of adverse events after anthrax immunization in US army medical personnel. *J Occup Environ Med* 2003;45:222-33.
5. World Health Organization. Health aspects of chemical and biological weapons: a report of a WHO group of consultants. Geneva: World Health Organization, 1970.
6. Friedlander AM, Welkos SL, Ivins BE. Anthrax vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002;271:33-60.
7. Sever JL, Brenner AI, Gale AD et al. Safety of anthrax vaccine: a review by the Anthrax Vaccine Expert Committee (AVEC) of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:189-202.
8. Hayes SC, World MJ. Adverse reactions to anthrax immunisation in a military field hospital. *J R Army Med Corps* 2000;146:191-5.
9. Pittman PR, Gibbs PH, Cannon TL et al. Anthrax vaccine: short term safety experience in humans. *Vaccine* 2001;20:972-8.
10. Lægemiddelstyrelsen. Bivirkninger ved Anthrax. København: Lægemiddelstyrelsen, 2004.