

Kønsforskelle i respons på præventive sundhedsprogrammer

Måske behandler vi piger og drenge forskelligt, når vi behandler dem ens?

Afdelingslæge Christine Stabell Benn & antropolog Peter Aaby

Bandim Health Project, Statens Serum Institut, København og Guinea-Bissau

Det er velkendt, at der er forskelle på piger og drenges sygelighed: drenge får f.eks. oftere symptomgivende luftvejsinfektioner og astma, mens piger oftere lider af coliaci og insulinresistens/type 2-diabetes. Alligevel er der få studier af forskelle i pigers og drenges immunforsvar. Set med forfatterens øjne er det problematisk, at der implementeres sundhedsprogrammer og behandling, som virker ved at påvirke immunforsvaret, uden at det undersøges, om der er kønsforskelle i responset på interventionerne.

Det er en kerneværdi i sundhedsvæsenet, at piger og drenge skal behandles ens. Meningen er, at de skal have samme muligheder og vilkår. Det har man fortolket således, at de skulle have samme behandling. Men ens behandling er ikke ensbetydende med ens muligheder og vilkår, hvis behandlingen har forskellig effekt på piger og drenge.

Vor forskning i præventive sundhedsprogrammer i Guinea-Bissau, blandt andet børnevaccinationer og A-vitamin-tilskud, har peget på betragtelige kønsforskelle i responset på interventionerne. I lavindkomstlande med høj dødelighed kan det føre til kraftige forskydninger i antallet af drenge- og pigedødsfald i en befolkning.

Børnevaccinationer

I 1989 indførte WHO en ny højtiter Edmonston-Zagreb-mæslinge-vaccine. Vaccinen var blevet udviklet med henblik på, at man skulle kunne vaccinere tidligt i livet mod mæslinger, mens barnet stadig havde maternelle antistoffer, og den gav mindst lige så god beskyttelse mod mæslinger som den tidligere anvendte standard Schwartz-mæslinge-vaccine. Vores gruppe undersøgte effekten af den nye vaccine på dødelighed i studier i Guinea-Bissau og Senegal. Vi fandt, at den nye højtitermæslinge-vaccine i de efterfølgende år var forbundet med to gange højere dødelighed for piger end standardmæslinge-vaccinen og to-tre gange højere dødelighed for piger end for drenge, der også havde fået højtitermæslinge-vaccine [1]. Resultaterne blev sidenhen bekræftet i andre lande og førte til tilbagetrækning af højtitermæslinge-vaccinen i 1992. Disse resultater indikerede, at havde WHO ikke trukket vaccinen tilbage, ville indførelsen af den alene i Afrika have resulteret i en halv million ekstra unødvendige pigedødsfald om året.

Opdagelsen af de store kønsforskelle i respons på en vaccine ansporede os til at se på kønsforskelle i respons på andre vacciner. Den næste opdagelse var, at standardmæslinge-vaccinen var forbundet med 40% lavere dødelighed for piger end for drenge i børneårene [2]. Senere studier har vist, at Calmette-Guérins bakterie (BCG)-vaccinen ligeledes er forbundet med lavere pigedødelighed i tidsrummet inden en difteri-tetanus-pertussis (DTP)-vaccine gives [3]. Imidlertid synes DTP-vaccinen at være forbundet med højere pigedødelighed end drengedødelighed [3, 4]. Sidstnævnte fund førte til en reanalyse af de gamle højtitermæslinge-vaccinedata. Højtitermæslinge-vaccinen var nemlig blevet givet tidligere end standardmæslinge-vaccinen, hvilket førte til, at flere børn havde fået en DTP-vaccine efter højtitermæslinge-vaccinen. Reanalysen viste, at den tidligere observerede negative effekt af højtiter-vaccinen kun fandtes hos piger, der havde fået en ekstra DTP-vaccine efter mæslinge-vaccinen, mens der ingen negativ effekt var for piger, som ikke havde fået en ekstra DTP-vaccine [5]. Altså var det formentlig den forøgede pigedødelighed efter DTP-vaccinen, som var årsag til den observerede øgede pigedødelighed efter højtitermæslinge-vaccinen. Vaccinen blev derfor formentlig trukket tilbage af de forkerte årsager. Det var imidlertid fortsat godt, at vaccinen blev trukket tilbage, fordi brugen af den ændrede sekvensen af vaccinationer og førte til, at flere fik DTP-vaccine som sidste vaccine – hvilket altså førte til en øget pigedødelighed.

Sammenlagt kan resultaterne fortolkes sådan, at piger er mere følsomme over for børnevaccinationerne og lettere kan påvirkes i såvel positiv som negativ retning. Generelt synes de levende vacciner som standardmæslinge-vaccine (og muligvis også højtitermæslinge-vaccine) og BCG-vaccine at være forbundet med nedsat dødelighed for piger, mens den dræbte DTP-vaccine synes at have den modsatte effekt på dødelighed for piger. Da effekterne af vaccinerne på dødelighed går i forskellig retning kan de være svære at se, fordi de udgligner hinanden, og accepterer man alle vaccinerne samtidig i en statistisk model og justerer for køn, ser man næppe noget mønster. Mønsteret bliver imidlertid klart, når man ser på vaccinerne hver for sig og blot studerer dem i perioden, hvor de er den sidste vaccine, der er givet, stratificeret på køn. Tilgangsvinklen er enkel, når man først er blevet opmærksom på den. Alligevel er der få, der har analyseret data på denne måde, og vores resultater står fortsat ret alene. Det er dog almindeligt accepteret, at vacciner inducerer forskelligt antistofsvaret i de to køn. Piger har generelt højere antistofsvaret end drenge.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

A-vitamin

A-vitamin-tilskud til børn over seks måneder er vist at reducere generel børnedødelighed med 23-30% i lavindkomstlande [6]. A-vitamin-tilskud er måske i nogle tilfælde også gavnligt ved fødslen, hvorimod der ikke er nogen effekt i 1-5-måneders-alderen [7]. Få studier har opgjort effekten separat for hvert køn. Vi mener, at eksisterende og egne endnu upublicerede resultater tyder på, at A-vitamin er særlig gavnligt for drenge og i nogle tilfælde endda skadeligt for piger.

I det første store studie af A-vitamin-tilskud foretaget af *Sommer et al* fandt man faktisk, at mens A-vitamin-tilskud reducerede dødeligheden blandt 0-11 måneder gamle drenge med 40%, sås der en 6% stigning i dødeligheden blandt 0-11 måneder gamle piger [8]. De to studier, der har adresseret effekten af A-vitamin ved fødslen og rapporteret data for de to køn, fandt begge god effekt hos drenge, men mindre eller ingen effekt hos piger [9, 10].

Vi har i vores A-vitamin-studier haft fokus på kønsforskelle. I vor første studie af betydningen af A-vitamin givet sammen med mæslingevaccine for dannelsen af mæslingespecifikke antistoffer fandt vi, at A-vitamin signifikant bedrede antistofsvaret på mæslingevaccine hos drenge, mens det ikke havde nogen effekt hos piger [11]. Vi har netop vist, at en lavere dosis A-vitamin end den anbefalede var associeret med signifikant lavere dødelighed blandt piger, mens der var en tendens til øget dødelighed blandt drenge [12]. Sammenfattende peger alle observationerne på kønsforskelle i responset på A-vitamin med bedre effekt hos drenge end hos piger.

Diskussion

Vore studier af børnevaccinationer og A-vitamin har konsistent vist kønsforskelle i responset på disse udbredte præventive sundhedsprogrammer. Hvis observationerne er korrekte, vil anerkendelsen af disse forskelle og videre forskning i mekanismerne bag dem såvel som i de ideelle interventioner for

henholdsvis drenge og piger kunne have stor betydning for børnedødeligheden i lavindkomstlande. Måske skal vi behandle piger og drenge forskelligt for at behandle dem ens (**Figur 1**).

Vores forskning har indtil videre hovedsageligt haft udgangspunkt i lavindkomstlande. Men vaccinationer bruges også i højindkomstlande. Det er heldigvis usandsynligt, at man i højindkomstlande vil kunne se kønsforskelle i respons på vaccinationer med hensyn til dødelighed. Men erfaringerne i lavindkomstlandene har fået os til at se efter kønsforskelle i respons på vaccinationer med hensyn til sygelighed i Danmark. De vil forhåbentlig også inspirere andre forskere til at studere kønsforskelle i respons på andre interventioner. Det er et fint eksempel på, at forskning i lavindkomstlandene under ekstreme forhold med mange infektionssygdomme og høj børnedødelighed også kan vise sig at være til gavn for højindkomstlandene. Ikke at det skal være et mål i sig selv. Men det kan måske være endnu et argument i en lang række af gode argumenter for, hvorfor vi har pligt til at forske i lavindkomstlandenes sundhed.

Korrespondance: *Christine Stabell Benn*, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: cb@ssi.dk

Antaget: 20. juni 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

1. Knudsen KM, Aaby P, Whittle H et al. Child mortality following standard, medium or high titre measles immunization in West Africa. *Int J Epidemiol* 1996;25:665-73.
2. Aaby P, Samb B, Simondon F et al. Divergent mortality for male and female recipients of low-titre and high-titre measles vaccines in rural Senegal. *Am J Epidemiol* 1993;138:746-55.
3. Aaby P, Jensen H, Rodrigues A et al. Divergent female-male mortality ratios associated with different routine vaccinations among female-male twin pairs. *Int J Epidemiol* 2004;33:367-73.
4. Aaby P, Garly ML, Balé C et al. Routine vaccinations and child survival in war situation with high mortality: effect of gender. *Vaccine* 2002;21:15-20.
5. Aaby P, Jensen H, Samb B et al. Differences in female-male mortality after high-titre measles vaccine and association with subsequent vaccination with diphtheria-tetanus-pertussis and inactivated poliovirus: a re-analysis of the West African studies. *Lancet* 2003;361:2183-8.
6. Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG et al. Vitamin A supplementation and child mortality. *JAMA* 1993;269:898-903.
7. Benn CS, Bale C, Sommerfelt H et al. Hypothesis: Vitamin A supplementation and childhood mortality: amplification of the non-specific effects of vaccines? *Int J Epidemiol* 2003;32:822-8.
8. Sommer A, Tarwotjo I, Djunaedi E et al. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. *Lancet* 1986;1:1169-73.
9. Humphrey JH, Agoestina T, Wu L et al. Impact of neonatal vitamin A supplementation on infant morbidity and mortality. *J Pediatr* 1996;128:489-96.
10. Rahmathullah L, Tielsch J, Thulasiraj RD et al. Impact of supplementing newborn infants with vitamin A on early infant mortality: a community based randomised trial in southern India. *BMJ* 2003;327:254-9.
11. Benn CS, Aaby P, Balé C et al. Randomised trial of effect of vitamin A supplementation on antibody response to measles vaccine in Guinea-Bissau, West Africa. *Lancet* 1997;350:101-5.
12. Benn CS, Martins C, Rodrigues A et al. Randomised study of the impact of different doses of vitamin A on childhood morbidity and mortality. *BMJ* 2005;331:1428-32.



Figur 1. Vi klæder dem forskelligt på – her endte pigens godt nok i blå. Men skal de behandles ens?