

Begrænset kendskab til effekten af vaccinationer og A-vitamintilskud på børnedødeligheden i Afrika

Ane Bærent Fisker^{1,2,3}, Sanne Marie Thysen^{1,2,4}, Christine Stabell Benn^{1,2,3} & Peter Aaby^{1,2}

STATUSARTIKEL

- 1) Bandim Health Project, Guinea-Bissau
- 2) Research Centre for Vitamins and Vaccines, Bandim Health Project, Statens Serum Institut
- 3) Odense Patient data Explorative Network, Klinisk Institut, Odense Universitetshospital
- 4) Center for Global Health, Aarhus Universitet

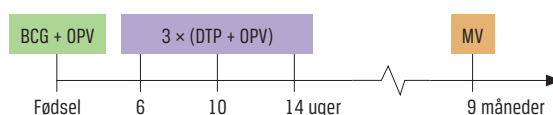
Ugeskr Læger
2018;180:V06180465

WHO's vaccinationsprogram, Expanded Programme on Immunizations (EPI), har siden 1970'erne forhindret millioner af dødsfald pga. mæslinger, difteri og pertussis. I det anbefalede vaccinationsprogram i lavindkomstlande er kernen bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccine og oral poliovaccine (OPV) ved fødslen, tre doser difteri-tetanus-pertussis (DTP)-vaccine og OPV tidligt i spædbarnsalderen samt en mæslingevaccine (MV) ved ni måneder (**Figur 1**). Men selvom programmet forhindrer både epidemier og dødsfald, er den reelle effekt ukendt. Viden om, hvilken effekt programmet har på det generelle sundheds- og dødelighedsniveau (den reelle effekt), er begrænset. Bandim Health Projects demografiske overvågning af en stor del af Guinea-Bissaus befolkning gennem de seneste 40 år har gjort det muligt at dokumentere, at de reelle effekter af vacciner og andre præventive sundhedsinterventioner ofte er meget anderledes end forventet. Det har derfor også været muligt at levere data, som kan bruges til at optimere vaccinationsprogrammet. Der er traditionelt blevet sat lighedstegn mellem vacciners forebyggende effekt på det specifikke patogen og deres effekt på den generelle sundhed. Således har man i WHO antaget, at vaccineres samlede effekt kunne forudsiges på baggrund af den specifikke effekt og den estimerede sygdomsbyrde [1]; hvis for eksempel mæslingeinfektion forårsager 15% af dødsfaldene blandt børn, vaccinen er 90% effektiv, og vaccinationsdækningen er 85%, vil den forventede reduktion i dødeligheden ved at indføre en MV være 11% ($0,90 \times 0,85 \times 0,15 = 0,11$).

Virkeligheden er mere kompleks. Observationelle studier [2, 3] og randomiserede forsøg [4, 5] tyder på

FIGUR 1

Kernen i rutinevaccinationsprogrammerne i lavindkomstlande.



BCG = bacille Calmette-Guérin; DTP = difteri-tetanus-pertussis; MV = mæslingevaccine; OPV = oral poliovaccine

en langt større gavnlige effekt af MV; vaccinen sænker dødelighed og sygelighed ud over at forebygge mæslinger [4]. MV har med andre ord gavnlige uspecifikke effekter. Der er også gavnlige uspecifikke effekter af andre levende vacciner såsom BCG [6] og OPV [7]. I modsætning til de gavnlige uspecifikke effekter af de levende vacciner ses der ingen gavnlige uspecifikke effekter af de ikkelevende vacciner: På trods af beskyttelse mod målsygdommene tyder data på, at DTP øger dødeligheden for piger [8, 9].

Kontrasten mellem effekterne af de levende og de ikkelevende vacciner er konsistent: WHO gennemførte i 2013-2014 et litteraturreview af effekten af DTP, BCG og MV på dødeligheden blandt børn under fem år og fandt modsatrettede effekter af de levende vacciner mod tuberkulose (BCG) og mæslinger og den ikkelevende DTP-vaccine [2]. Mens de levende vacciner var forbundet med en næsten halvering af børnedødeligheden, var den inaktiverede DTP-vaccine forbundet med en tendens til højere dødelighed [2]. Kontrasten mellem de levende og de ikkelevende vacciner blev observeret i alle populationer, hvor begge typer vacciner blev undersøgt [2]. Det er vanskeligt at forestille sig en bias, som i den samme population kan være associeret med lavere dødelighed for MV og BCG, men med højere dødelighed for DTP [2, 8].

OPTIMERING AF VACCINATIONSPROGRAMMETS EFFEKT PÅ BØRNEDEDELIGHEDEN

Vaccinerne, som anvendes i EPI, er ikke blevet undersøgt for deres effekt på generel børnedødelighed, før

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Sundhedsinterventioner implementeres i lavindkomstlande, hvor der er ringe infrastruktur til den nødvendige monitorering og evaluering af interventionernes effekter.
- ▶ 40 års data fra Bandim Health Projects demografiske overvågningssystem har vist, at vacciner og A-vitamintilskud har uspecifikke effekter, som påvirker børnedødeligheden.
- ▶ Et forbedret præventivt sundhedsprogram, hvor man tager højde for uspecifikke effekter, kan potentielt sænke børnedødeligheden betydeligt.

programmet blev rullet ud i 1970'erne. Da programmet implementeres i områder med sparsomme og usikre data til beskrivelse af dødeligheden, er effekterne blevet overset. Data fra de seneste 40 års monitorering af dødelighed og interventioner i Guinea-Bissau tyder på, at vi kunne anvende vaccinerne meget bedre, end vi gør: Et vaccinationsprogram, hvor man tilstræber, at barnet i længst mulig tid har fået en levende og ikke en ikkelevende vaccine som den seneste, ville optimere effekten.

I det nuværende vaccinationsprogram afsluttes spædbarnets vaccinesekvens med en MV ved ni måneder, men det antages, at enhver forsinket vaccine, der gives ved en senere kontakt, vil medføre bedre sundhed. Den nugældende anbefaling er, at manglende vaccinedoser skal gives ved en senere kontakt, uden hensyntagen til sekvensen [10].

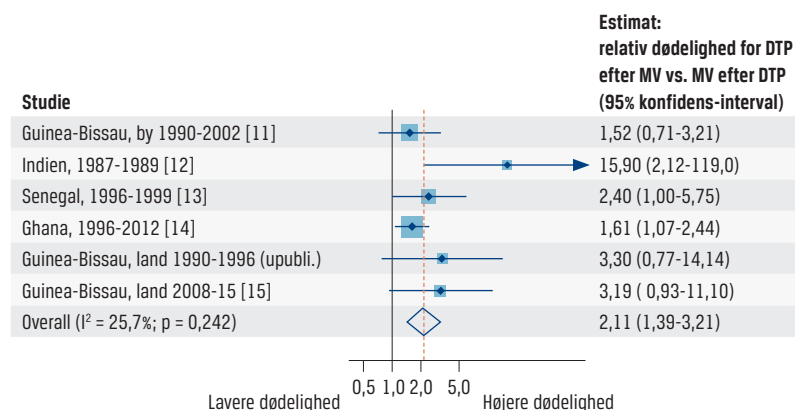
Eftersom den sidst givne vaccine har den stærkeste uspecifikke effekt på barnets immunsystem, kan en ændring af vaccinesekvensen med en ikkelevende vaccine som den seneste imidlertid have den modsatte effekt. Adskillige studier tyder på, at DTP-indeholdende vacciner, der gives efter MV, øger dødeligheden. I metaanalysen af de tre studier, som indgik i WHO's review [11-13], var dødeligheden 2,66 (95% konfidens-interval (KI): 1,04-6,81) gange højere for børn, der var vaccineret med DTP efter MV, end for børn, der var vaccineret med MV efter DTP [2]. De senere tilkomne studier [14, 15] viser samme billede: Dødeligheden er fortsat 2,11 (95% KI: 1,39-3,21) gange højere for børn, som har fået DTP som den seneste vaccine efter MV (Figur 2).

VALG AF INDIKATORER PÅVIRKER IMPLEMENTERINGEN

P.t. tages der ikke højde for uspecifikke effekter af vaccinerne i planlægningen eller evalueringen af vaccinationsprogrammet. Som hovedindikator for kvaliteten af de nationale EPI i lavindkomstlande anvendes dæknin-

FIGUR 2

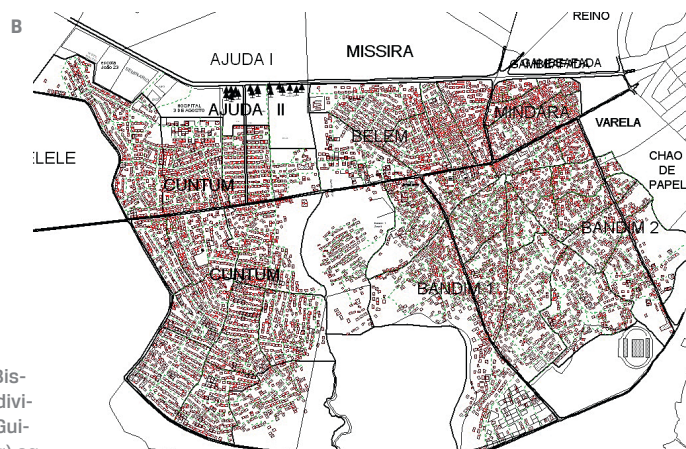
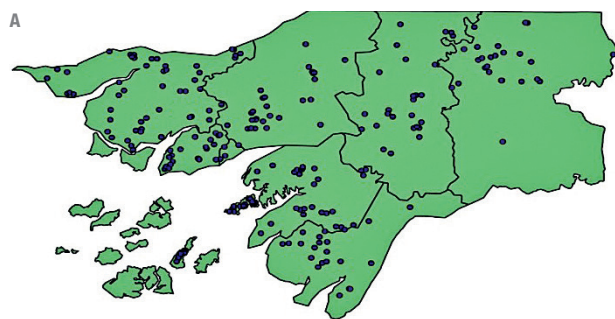
Random effects-metaanalyse af studier af dødelighed for DTP-vaccine efter MV vs. MV efter DTP-vaccine.



DTP = difteri-tetanus-pertussis; MV = mæslingevaccine

gen med den tredje dosis af DTP-vaccinen (DTP3) i ved 12 måneder. I Global Vaccine Action Plan er målet at opnå national DTP3-dækning på 90%, og at dækningen i alle distrikter skal være over 80% [1]. Men at opnå disse mål vil næppe bedre børnesundheden. For at sikre, at effekten af vaccinationsprogrammet på børns sundhed optimeres, burde man i stedet specificere, at alle børn skulle vaccineres tidligt med de levende BCG-vacciner og MV, og at alle børn skulle afslutte deres vaccinationssekvens med en levende MV efter DTP3.

Men fokus er andetsteds. Vi har i Guinea-Bissau observeret, at MV-dækningen på trods af en øget investering i at levere vacciner er faldet. I 2008 blev den trivalente DTP-vaccine erstattet af den pentavalente DTP-HIB-hepatitis B-vaccine, som var betydeligt dyrere. Vaccinationsprogrammet fik tilført flere ressourcer, og vi kunne måle, at dækningen af den DTP-indeholdende vaccine steg [16], og at de ekstra ressourcer medførte,



Bandim Health Projects sundhedsdemografiske overvågningssystem i Guinea-Bissau i Vestafrika, hvor man siden 1978 har monitoreret sundhed og indsamlet individuelle data om sundhedsinterventioner i både land- og byområder. Kort over A. Guinea-Bissaus landsbyer under sundhedsdemografisk overvågning (mørke prikker) og B. Bandim Health Projects studieområde i hovedstaden Bissau med huse under sundhedsdemografisk overvågning (røde firkanter).

at de pentavalente vacciner blev givet tættere på det anbefalede vaccinationstidspunkt. Men på trods af de hyppigere kontakter blev MV givet senere, og dækningen faldt [16] (**Tabel 1**). De modsatrettede effekter af MV og DTP skyldes, at der samtidig var øget fokus på vaccinespild: Den levende MV leveres i tidosishætteglas, som skal anvendes inden for seks timer efter åbning. Dette har medført, at et MV-hætteglas ikke åbnes, medmindre seks børn skal vaccineres. Vi har registreret, at mødre ofte går forgæves med deres børn [17]. Således har man, for at spare på vaccinen, spildt vaccinationschancer og øget omkostninger for familierne, som skal bringe deres børn til vaccination flere gange [17], og for sundhedssystemet, som må afholde flere vaccinationssessioner og behandle flere syge børn [18].

Et fokus på vaccinespild er også medvirkende til, at BCG-vaccinens potentiale til at bedre spædbørns overlevelse ikke udnyttes optimalt. BCG-vaccinen leveres ligesom MV i multidosishætteglas og skal anvendes inden for seks timer efter åbning, hvilket har medført, at en stor del af børnene ikke bliver vaccineret ved første kontakt med sundhedssystemet [19]. Medianalderen for BCG-vaccination er over en måned, selvom vaccinationen anbefales foretaget ved fødslen, og vi har påvist, at mange kontakter ikke udnyttes til vaccination [19].

HØJDOSIS-A-VITAMINTILSKUD OG BØRNEDØDELIGHED

Mens nogle interventioner, herunder vacciner, anbefales uden studier af effekten på den generelle dødelighed, blev effekten af højdosis-A-vitamin på dødelighed undersøgt i 1980-1990'erne. I en metaanalyse af otte randomiserede forsøg af A-vitamin versus placebo i 1993, fandt man en 23% reduktion i den generelle børnedødelighed ved tilskud af A-vitamin [20], og WHO anbefalede derfor at give A-vitamin hver 4.-6. måned i områder med høj dødelighed. Mekanismen bag effek-

ten var dårligt forstået, og den gavnlige effekt, som sås i seks ud af otte studier, kunne ikke forklare med børnenes A-vitaminstatus [20, 21].

Med henblik på at forstå variationen og forbedre anvendelsen af A-vitamintilskud har vi ved Bandim Health Project undersøgt effekten af A-vitamintilskud både i kampagner og sammen med andre interventioner. Vi har studeret de parametre, der afgør, om A-vitamin er gavnligt eller skadeligt, og har fundet, at A-vitamin givet sammen med eller tæt på den levende MV lader til at være gavnligt [22, 23], mens A-vitamin givet sammen med eller tæt på den ikkelevende DTP-vaccine er forbundet med øget dødelighed [22-24].

I en reanalyse af et af de studier, som dannede baggrund for politikken om at give generelt A-vitamintilskud, var hele den gavnlige effekt blandt ikkevaccinerede børn, mens der sås stærke negative effekter af A-vitamintilskud hos piger, som fik DTP-vaccine under opfølgningen [25]. Interaktioner mellem højdosis-A-vitamin og rutinevacciner kan således forklare, at der ikke lader til at være samme gavnlige effekt af A-vitamintilskud i dag, som sås, da politikken blev formuleret [26]. Ved en kontinuerlig monitorering af interventioners effekt på børnesundheden kan man således identificere interaktioner mellem interventioner og derigennem være i stand til at optimere programmerne.

MULIGE INTERAKTIONER MELLEM INTERVENTIONER VURDERES IKKE

For ti år siden klassificerede Copenhagen Consensus højdosis-A-vitamin som en af verdens mest omkostningseffektive interventioner til reduktion af børnedødelighed [27]. Omkostningerne, der er forbundet med at levere A-vitamintilskud til 200 mio. børn hver 4.-6. måned, er dog betydelige. Man tænkte derfor, at ressourcerne kunne udnyttes bedre, hvis andre kontakter med sundhedssystemet blev anvendt til at give A-vitamin. Dette var hensigten med at anbefale, at eksisterende kontakter gennem vaccinationsprogrammet skulle anvendes til at levere A-vitamintilskud. Effekten af denne anbefaling blev ikke evalueret.

I 2007-2011, efter at A-vitamintilskud ved vaccinationskontakter efter seks månedersalderen havde været anbefalet i > 15 år, undersøgte vi effekten af at give A-vitamin ved vaccinationskontakter. Blandt 7.587 børn, hvoraf to tredjedele fik A-vitamin eller placebo sammen med MV eller MV + DTP, fandt vi ikke nogen samlet gavnlige effekt. A-vitamin givet ved vaccinationskontakter var forbundet med øget dødelighed for drenge og lavere dødelighed for piger [28] (**Figur 3**). Anbefalingen om at give A-vitamintilskud sammen med vacciner kan således have været skadelig for drenge, uden at det er blevet undersøgt. Sådan forholder det sig desværre med mange sundhedsinterventioner: Anbefalinger laves på baggrund af undersøgelser af specifikke effekter i en be-

TABEL 1

Vaccinationsdækning og vaccinationsalder før og efter introduktion af den pentavalente DTP-Hib-hepatitis B-vaccine i Guinea-Bissau i 2008 [16].

	2007-kohorte (N = 878)	2009-kohorte (N = 879)	2009 vs. 2007	
			RR (95% KI)	p-værdi
<i>Dækning, % (n)</i>				0,002 ^a
DTP3/pentavalent3-vaccine ^a	73 (644)	81 (712)	1,10 (1,04-1,17)	
MV	71 (620)	66 (577)	0,93 (0,85-1,01)	
<i>Alder, dage, median (IQR)</i>				
DTP3/pentavalent3-vaccine ^a	192 (141-246)	168 (133-223)	-	0,001
MV	290 (275-314)	299 (278-322)	-	0,002

DTP = difteri-tetanus-pertussis; Hib = *Haemophilus influenzae* type b; IQR = *interquartile range*; KI = konfidensinterval; MV = mæslingevaccine; RR = relativ risiko.

a) 3. dosis.

b) Test for differentiell effekt for MV og DTP/pentavalent vaccine.

stemt kontekst. Man undersøger ikke, om effekten ændres, når andre parametre ændres.

EFFEKTER VARIERER FOR DRENGE OG PIGER

P.t. er det samme A-vitamin- og vaccinationsprogram anbefalet til begge køn, men de uspecifikke effekter varierer med køn: Piger har den største gavnlige uspecifikke effekt af MV [2, 4, 16], men også den største negative effekt af DTP [9]. Drengene har derimod en mere gavnlige effekt af OPV end piger [7, 29].

A-vitamin er gavnlige for piger, når det bliver givet sammen med levende vacciner, skadelig, når det bliver givet sammen med ikkelevende vacciner, og skadelig for drenge når det bliver givet sammen med en kombination af levende og ikkelevende vacciner. At effekterne er forskellige for drenge og piger har vigtige implikationer, både for fremtidige vaccinationspolitikker (som kunne være forskellige for drenge og piger) og i evalueringen af vaccinationsprogrammer, da ændringer af pige-dreng-dødelighedsrater ved ændringer i programmet kan være et udtryk for uspecifikke effekter.

BANDIM HEALTH PROJECT – RETURINFORMATION FRA VIRKELIGHEDEN

Antagelser om mekanismer og effekter frem for reelle data har præget de sundhedsfremmende interventioner i lavindkomstlandene. I lavindkomstlande med høj børnedødelighed er der et stort potentiale for at gøre en positiv forskel.

Men vi må ikke glemme, at vores interventioner ikke virker i et isoleret system, men i et komplekst immunsystem, hvor vi kan gøre både gavn og skade. Derfor bør vi udnytte de muligheder, der er, for at evaluere den reelle, samlede effekt af interventioner, som forventes at have gavnlige effekter på den generelle sundhed. Bandim Health Project har i de seneste 40 år undersøgt de reelle effekter af interventioner i Guinea-Bissau, og fundene viser, at enhver ny intervention bør ledsages af en monitorering af effekten på den generelle sundhed og for begge køn.

KORRESPONDANCE: Ane Bærent Fisker. E-mail: abf@ssi.dk

ANTAGET: 29. august 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. oktober 2018

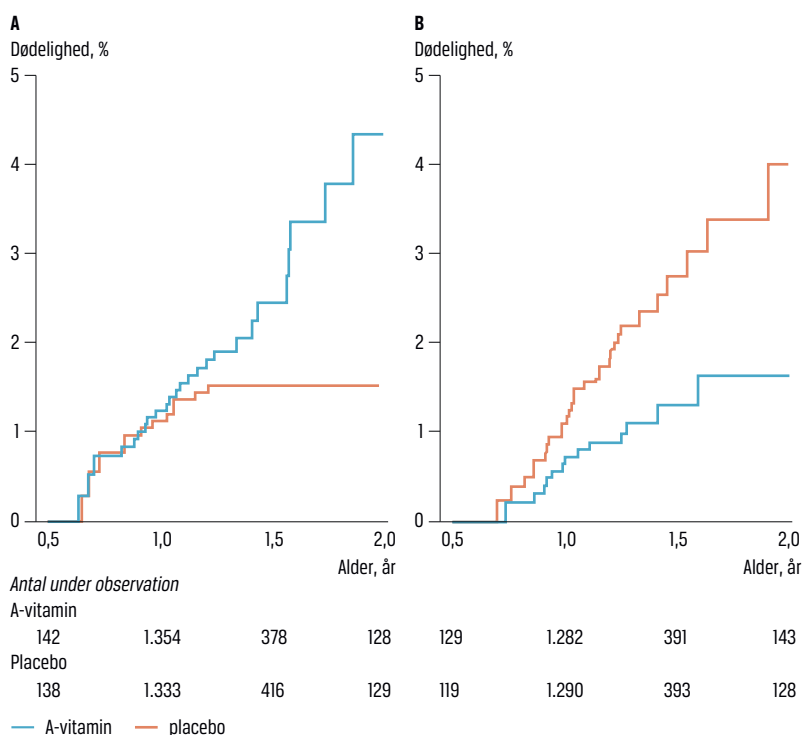
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- World Health Organization. Global vaccine action plan 2011-2020. www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/index.html (14. aug 2018).
- Higgins JP, Soares-Weiser K, Lopez-Lopez JA et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5170.
- Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* 2000;321:1435-8.
- Aaby P, Martins CL, Garly ML et al. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6495.
- Aaby P, Garly ML, Bale C et al. Survival of previously measles-vaccin-

FIGUR 3

Kumuleret procentisk dødelighed for drenge (A) og piger (B), der var randomiseret til højdosis-A-vitamin eller placebo ved vaccinationskontakter [28].



ated and measles-unvaccinated children in an emergency situation: an unplanned study. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:798-805.

- Biering-Sørensen S, Aaby P, Lund N et al. Early BCG-Denmark and neonatal mortality among infants weighing <2500 g: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2017;65:1183-90.
- Lund N, Andersen A, Hansen AS et al. The effect of oral polio vaccine at birth on infant mortality: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2015;61:1504-11.
- Aaby P, Ravn H, Benn CS. The WHO review of the possible non-specific effects of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1247-57.
- Aaby P, Ravn H, Fisker AB et al. Is diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) associated with increased female mortality? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016;110:570-81.
- World Health Organisation. WHO recommendations for routine immunization – summary tables: interrupted and delayed vaccination. www.who.int/immunization/policy/immunization_routine_table3.pdf (20. maj 2018).
- Aaby P, Biai S, Veirum JE et al. DTP with or after measles vaccination is associated with increased in-hospital mortality in Guinea-Bissau. *Vaccine* 2007;25:1265-9.
- Hirve S, Bavdekar A, Juvekar S et al. Non-specific and sex-differential effects of vaccinations on child survival in rural western India. *Vaccine* 2012;30:7300-8.
- Aaby P, Nielsen J, Benn CS et al. Sex-differential and non-specific effects of routine vaccinations in a rural area with low vaccination coverage: an observational study from Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015;109:77-84.
- Welaga P, Oduro A, Debbuur C et al. Fewer out-of-sequence vaccinations and reduction of child mortality in Northern Ghana. *Vaccine* 2017;35:2496-503.
- Fisker AB, Thysen SM. Non-live pentavalent vaccines after live measles vaccine may increase mortality. *Vaccine* 2018;36:6039-42.
- Fisker AB, Hornshøj L, Rodrigues A et al. Effects of the introduction of new vaccines in Guinea-Bissau on vaccine coverage, vaccine timeliness, and child survival: an observational study. *Lancet Glob Health* 2014;2:e478-87.
- Byberg S, Fisker AB, Rodrigues A et al. Household experience and costs of seeking measles vaccination in rural Guinea-Bissau. *Trop Med Int Health* 2017;22:12-20.

18. Byberg S, Fisker AB, Thysen SM et al. Cost-effectiveness of providing measles vaccination to all children in Guinea-Bissau. *Glob Health Action* 2017;10:1329968.
19. Thysen SM, Byberg S, Pedersen M et al. BCG coverage and barriers to BCG vaccination in Guinea-Bissau: an observational study. *BMC Public Health* 2014;14:1037.
20. Beaton GH, Martorell R, McCabe G et al. Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries. United Nations Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition, 1993.
21. Benn CS, Aaby P, Arts RJ et al. An enigma: why vitamin A supplementation does not always reduce mortality even though vitamin A deficiency is associated with increased mortality. *Int J Epidemiol* 2015;44:906-18.
22. Benn CS, Martins C, Rodrigues A et al. The effect of vitamin A supplementation administered with missing vaccines during national immunization days in Guinea-Bissau. *Int J Epidemiol* 2009;38:304-11.
23. Fisker AB, Aaby P, Bale C et al. Does the effect of vitamin A supplements depend on vaccination status? *BMJ open* 2012;2:e000448.
24. Benn CS, Rodrigues A, Yazdanbakhsh M et al. The effect of high-dose vitamin A supplementation administered with BCG vaccine at birth may be modified by subsequent DTP vaccination. *Vaccine* 2009;27:2891-8.
25. Benn CS, Aaby P, Nielsen J et al. Does vitamin A supplementation interact with routine vaccinations? *Am J Clin Nutr* 2009;90:629-39.
26. Benn CS, Fisker AB, Wieringa FT et al. Re: Vitamin A distribution in danger: Should we worry? *Lancet* 2018; 392: 631.
27. Horton S, Begin F, Greig A et al. Copenhagen Consensus: Micronutrient Supplements for Child Survival. <https://www.copenhagenconsensus.com/publication/second-copenhagen-consensus-micronutrient-supplements-child-survival-best-practice> (14. aug 2018).
28. Fisker AB, Bale C, Rodrigues A et al. High-dose vitamin A with vaccination after 6 months of age: a randomized trial. *Pediatrics* 2014;134:e739-e748.
29. Andersen A, Fisker AB, Rodrigues A et al. National immunization campaigns with oral polio vaccine reduce all-cause mortality: a natural experiment within seven randomized trials. *Front Pub Health* 2018;6:13.