

# Uspecifikke effekter af vaccination i Danmark

Christine Stabell Benn<sup>1,2</sup>, Peter Aaby<sup>2,3</sup> & Signe Sørup<sup>1,4</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Bandim Health Project, Statens Serum Institut  
 2) Odense Patient data Explorative Network, Klinisk Institut, Odense Universitetshospital  
 3) Bandim Health Project, Guinea-Bissau  
 4) Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Health, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger  
 2018;180:V07180467

I studier, især fra Bandim Health Project, har man af-dækket, at vacciner, ud over deres specifikke effekter på de sygdommene, der vaccineres imod, også kan have vigtige effekter på urelaterede sygdomme [1]. Vaccinerne har såkaldte uspecifikke effekter.

I alt ti vacciner er blevet undersøgt. Fire er levende, svækkede vacciner: mæslingevaccine (MV), bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccine, oral poliovaccine (OPV) og koppevaccine. Seks er ikkelevende vacciner: difteri-tetanus-pertussis (DTP)-vaccine, pentavalent

vaccine (mod DTP, *Haemophilus influenzae* type b og hepatitis B), hepatitis B-vaccine, H1N1-influenzavaccine, inaktiveret poliovaccine og en ny malariavaccine.

Der har vist sig flere mønstre: 1) Levende vacciner er forbundet med gavnlige uspecifikke effekter: De sænker den generelle dødelighed og sygelighed mere, end det kan forklares med den specifikke beskyttelse mod vaccinesygdommene [1], 2) ikkelevende vacciner er forbundet med øget dødelighed for piger, til trods for at de beskytter mod vaccinesygdommene; konklusionen er, at de har negative uspecifikke effekter hos piger [2], 3) ikkelevende vacciner givet sammen med levende vacciner kan nedsætte den gavnlige effekt af de levende vacciner [3], 4) de uspecifikke effekter er tydeligst, så længe en given vaccine er den senest modtagne [1], og 5) levende vacciner har ekstra gavnlige effekter, når de gives til børn, hvis mødre har været eksponeret for samme antigen [4].

Det spørgsmål, vi stillede os selv, er, om vacciner også har uspecifikke effekter i vores del af verden. Selvom vaccineformuleringerne ofte er anderledes i Danmark end i lavindkomstlande, bruger vi også levende og ikkelevende vacciner i vores vaccinationsprogram.

Vi har derfor benyttet de danske registre (**Figur 1**) til at studere nogle af de overordnede hypoteser, som er udviklet i Guinea-Bissau: 1) Levende vacciner har gavnlige uspecifikke effekter på hospitalsindlæggelser,

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Vi kan lære noget vigtigt af forskning i lavindkomstlande.
- ▶ Der er gavnlige uspecifikke effekter af de levende vacciner i det danske vaccinationsprogram: mæslinger-fåresyge-røde hunde (MFR)-vaccinen er forbundet med lavere risiko for indlæggelser med infektionssygdomme.
- ▶ Levende vacciner har ekstra gavnlige effekter, hvis de gives til børn, der allerede er »primede«; revaccination med MFR sænker yderligere risikoen for indlæggelser med infektionssygdomme.
- ▶ Hvis man giver en ikkelevende vaccine sammen med MFR-vaccinen, kan det reducere den gavnlige effekt.

2) en levende vaccine givet sammen med en ikkelevende vaccine er forbundet med mindre gavnlige effekter end en levende vaccine givet alene, og 3) de gavnlige uspecifikke effekter af levende vacciner forstærkes hos børn, der allerede har immunitet mod antigenet.

### LEVENDE VACCINER HAR GAVNLIGE USPECIFIKKE EFFEKTER

I 2014 publicerede vi resultaterne af et stort registerstudie, der dækkede danske børn født i perioden 1997-2006. Studiet viste, at børn, der havde fået den levende mæslinger-fåresyge-røde hunde (MFR)-vaccine, havde 14% (95% konfidens-interval (KI): 12-16%) lavere risiko for infektionsindlæggelser end børn, hvis seneste vaccine stadig var den ikkelevende vaccine mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og *H. influenzae* type b (DTaP-IPV-Hib) (Figur 2) [5].

Der var mere end 42.000 infektionsrelaterede indlæggelser, men kun 26 indlæggelser var registreret som værende pga. mæslinger, fåresyge eller røde hunde. Så sammenhængen kan ikke forklares med beskyttelse mod vaccinesygdommene.

Sammenligningen var justeret for alder og mange baggrundsfaktorer, inklusive social status og tidligere sygdom (Figur 1), men man kunne alligevel forestille sig, at det var de mest raske børn, som blev vaccineret først, og at dette kunne forklare noget af sammenhængen mellem MFR-vaccination og lavere risiko for infektionsrelaterede indlæggelser; der kunne være *healthy vaccinee bias*.

Imod det talte, at der ikke var en positiv effekt umiddelbart efter MFR-vaccinationen, og at den største reduktion sås for indlæggelser med luftvejsinfektioner. Hvis det at få MFR-vaccination tidligt blot var udtryk for, at man var sundere end dem, der fik den senere, skulle man have forventet at se den gavnlige effekt med det samme og for alle typer infektioner.

Imod det talte også, at blandt børn, der kun havde fået to doser DTaP-IPV-Hib før MFR-vaccinationen, var det at få DTaP-IPV-Hib efterfølgende versus ikke at få den (og altså stadig have MFR som senest modtagne vaccine) forbundet med 62% (95% KI: 28-105%) øget risiko for infektionsrelateret indlæggelse (Figur 2).

I dette tilfælde, hvor det drejede sig om en ikkelevende vaccine, var det altså de vaccinerede/mest raske børn, der havde den største risiko.

Studiet vakte opmærksomhed, og flere grupper efterprøvede observationer. I et italiensk studie fandt forfatterne, at MFR-vaccination var forbundet med 71% (95% KI: 66-75%) lavere risiko for infektionsrelaterede indlæggelser end ikke-MFR-vaccination. Deres studie-design var ikke så stærkt, bl.a. fordi de kun justerede for køn og alder. Derfor kan man forestille sig, at der var meget »bias« til fordel for de vaccinerede. Imidlertid er det værd at notere, at de også fandt den stær-

FIGUR 1

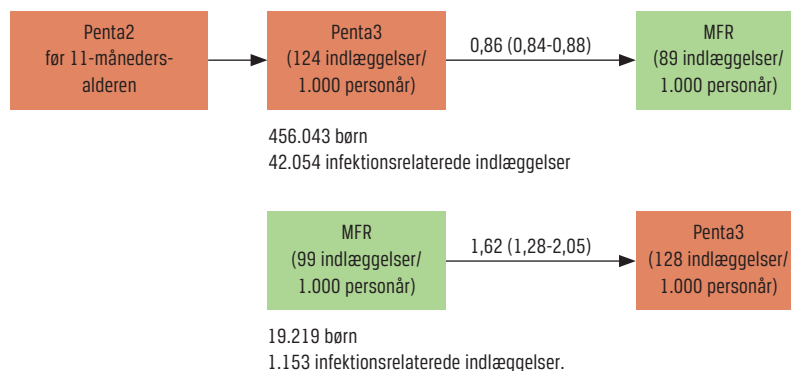


keste sammenhæng for indlæggelser med luftvejssymptomer [6].

I et hollandsk studie fandt forfatterne, at MFR-vaccination givet sammen med ikkelevende meningitis C-vaccine var forbundet med 38% (95% KI: 33-43%) lavere risiko for infektionsrelaterede indlæggelser end DTaP-IPV-Hib-vaccine givet sammen med ikkelevende pneumokokvaccine (PCV). De fandt imidlertid også, at overgangen fra den tredje dosis DTaP-IPV-Hib+PCV (DTaP-IPV-Hib+PCV-3) til den fjerde dosis (DTaP-IPV-Hib+PCV-4) var forbundet med lavere risiko for infektionsrelaterede indlæggelser, og konkluderede, at der generelt var meget *healthy vaccinee bias* [7]. I Holland kaldes børn aktivt til vaccination, og man skal melde afbud, hvis man ikke ønsker at komme. Vaccinationsdækningen er meget højere end i Danmark. Det er derfor ikke overraskende, at der er meget *healthy vaccinee bias*. Det var imidlertid bemærkelsesværdigt, at effekten af MFR-vaccination versus DTaP-IPV-Hib+PCV på

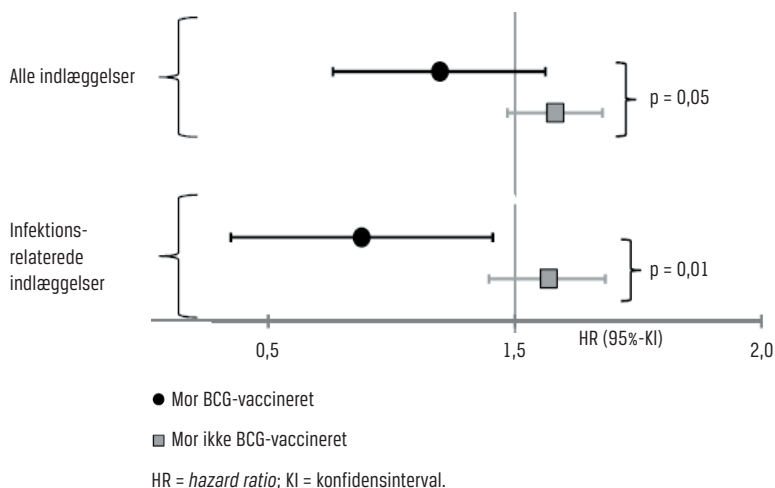
FIGUR 2

Resultaterne af et danske studie af betydningen af mæslinge-fåresyge-røde hunde (MFR)-vaccinen versus vaccine mod difteri, stivkrampe, kighoste, polio og *Haemophilus influenzae* type b (Penta) for infektionsindlæggelser [5].



 **FIGUR 3**

Effekten af neonatalt givet bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccine versus ikke neonatalt givet BCG-vaccine stratificeret på, om moderen havde fået BCG-vaccine eller ej. Effekten af neonatalt givet BCG-vaccine på risikoen for infektionsindlæggelser var signifikant gavnlige, hvis moderen havde fået BCG-vaccine, og signifikant forskellig fra effekten af neonatalt givet BCG-vaccine, hvis moderen ikke havde fået BCG-vaccine [14, 15].



luftvejsinfektioner og på alle indlæggelser var signifikant bedre end effekten af DTaP-IPV-Hib+PCV-4 versus DTaP-IPV-Hib+PCV-3 [8].

I et amerikansk studie sammenlignede man risikoen for infektionsrelaterede indlæggelser hos børn, der havde fået levende vacciner (88% af disse var MFR), med risikoen hos børn, som havde fået ikkelevende vacciner som seneste vaccine. De, som havde fået levende vaccine som seneste vaccine, havde 50% (95% KI: 43-57%) lavere risiko for infektionsrelaterede indlæggelser end børn, som havde fået ikkelevende vacciner som seneste vaccine. Igen var effekten stærkest for luftvejsinfektioner [9].

Sammenfattende understøtter de fire uafhængige studier fra højindkomstlande hypotesen om, at der er en gavnlige uspecifik effekt af MFR-vaccine: Den øger barnets generelle immunforsvar mod infektioner, særligt mod luftvejsinfektioner.

Vi har med danske data også kunnet påvise, at de levende vacciner OPV [10] og koppevaccine [11] ligeledes er forbundet med nedsat infektionsrisiko. Disse fund er endnu ikke blevet testet i andre højindkomstlande.

#### LEVENDE VACCINE GIVET SAMMEN MED EN IKKELEVENDE VACCINE ER FORBUNDET MED MINDRE GAVNLIGE EFFEKTER END LEVENDE VACCINE GIVET ALENE

I Danmark fandt vi, at de børn, som fik MFR-vaccine sammen med DTaP-IPV-Hib-3, havde 27% (95% KI: 13-42%) højere risiko for at blive indlagt med nedre

luftvejs-infektioner end de børn, som fik MFR-vaccination alene [12]. I USA fandt forskerne fra Centers for Disease Control and Prevention, at de, som fik levende og ikkelevende vacciner samtidig, havde 28% (95% KI: 10-49%) højere risiko for infektionsrelaterede indlæggelser end dem, som fik levende vaccine alene [9].

Disse fund støtter dermed hypotesen om, at ikkelevende vacciner givet sammen med levende vacciner kan nedsætte de gavnlige uspecifikke effekter af de levende vacciner [3].

#### DE GAVNLIGE USPECIFIKKE EFFEKTER AF LEVENDE VACCINER FORSTÆRKES BLANDT BØRN, DER ALLEREDE HAR IMMUNITET MOD ANTIGENET

I perioden 2012-2015 gennemførte vi i Danmark et randomiseret studie, Calmettestudiet, for at teste, om BCG-vaccinen givet ved fødslen kunne reducere hospitalsindlæggelser i de 15 første levemåneder (frem til børnene fik MFR-vaccine) [13]. På Rigshospitalet, Kolding Sygehus og Hvidovre Hospital blev 4.184 gravide kvinder randomiseret, og deres 4.264 børn fik enten BCG-vaccine ved fødslen (2.129 børn) eller ikke (2.133 børn). Næsten 30% af børnene var indlagt i de 15 første levemåneder. Overordnet fandt vi ingen effekt af BCG-vaccination på antallet af indlæggelser [14]. BCG-vaccine var heller ikke forbundet med lavere risiko for infektionsrelaterede indlæggelser (1% reduktion (95% KI: -15-15%)) [15].

I Guinea-Bissau havde vi fundet, at MV var forbundet med særlig lav dødelighed, når den blev givet til børn, der havde materielle mæslingestoffer [4]. Derfor besluttede vi i Calmettestudiet at indsamle information om mødrenes BCG-status. I Danmark oplyste vi med BCG-vaccination af skolebørn i de tidlige 1980'ere, og 17% af mødrene i Calmettestudiet havde tidligere fået en BCG-vaccine, mens 83% ikke havde fået en BCG-vaccine. Baseret på fundene i Guinea-Bissau forestillede vi os, at BCG-vaccinen var mere gavnlige blandt børn af mødre, der selv havde fået vaccinen. Og sådan forholdt det sig: Blandt børn af BCG-vaccinerede mødre var det at få BCG-vaccinen versus det ikke at få den forbundet med 35% (95% KI: 6-55%) lavere risiko for infektionsrelaterede indlæggelser [15, 16] (Figur 3). Vi har efterfølgende påvist i Guinea-Bissau, at den gavnlige effekt af barnets BCG-vaccination er stærkere, hvis moderen har et BCG-vaccinationsår, som tegn på tidligere BCG-vaccination.

Når man observerer noget, som strider imod alle forventninger, som f.eks. at levende vacciner ser ud til at have særlig gavnlige effekt, når de gives til børn med maternel immunitet, er det vigtigt at overveje, om der er andre måder at teste observationen på. Vi stillede os selv spørgsmålet, om det ligeledes kunne være særligt gavnlige at give levende vacciner til børn, der allerede havde immunitet fra en tidligere vaccination. Vi lavede

derfor et review af evidensen for de fire levende vacciner BCG-vaccine, MV, OPV og koppevaccine. Resultaterne var konsistente: For alle fire vacciner så det ud til, at revaccination reducerede sygelighed og dødelighed betragteligt, selvom den første dosis ofte giver fuld beskyttelse [16].

Vi har netop testet denne observation på danske data: Vi undersøgte effekten af at få MFR-revaccination i fireårsalderen. Blandt danske børn, som havde fået den første MFR-vaccination, var administration af den anden dosis MFR i fireårsalderen forbundet med 16% (95% KI: 5-26%) lavere risiko for alvorlige infektionsrelaterede indlæggelser af to dages varighed eller mere end blandt dem, som endnu ikke havde fået den anden dosis MFR [17].

## KONKLUSION

Vacciner har været designet til at beskytte mod en specifik sygdom. Forskningen fra Bandim Health Project har vendt sagen på hovedet: Levende vacciner kan styrke værtens immunforsvar, så værten bedre kan beskytte sig mod en lang række sygdomme. Sådanne kan ulandsforskning, der normalt ses som en håndsrekning til de fattigste, også komme os til gavn. F.eks. har den inspireret til studier fra Danmark og andre højindkomstlande, hvor man har fundet, at MFR-vaccinen er sikker også mht. urelaterede infektionssygdomme og endda kan være forbundet med lavere risiko for infektionsrelaterede indlæggelser – et vigtigt budskab til forældre.

De gavnlige uspecifikke effekter af vacciner kunne være en parameter, man inkluderer i sammensætningen af vaccinationsprogrammet. For eksempel tyder den nuværende forskning på, at det kan være gavnligt at have levende vacciner (givet alene) som den seneste vaccine i størstedelen af barndommen.

Vores forskning tyder på, at det er vigtigt at evaluere vacciner i forhold til den generelle børnesygelighed og ikke kun i forhold til forekomsten af vaccinesygdommen. Det debatteres nu, om der er basis for randomiserede studier af vacciners betydning for den generelle sygelighed. I et nyligt publiceret review argumenterede forfatterne for, at det er sandsynligt, at vacciner har vigtige uspecifikke effekter også i højindkomstlande, men at vi ikke har de rigtige metoder til at detektere dem i de nuværende bivirkningsregistre [19]. Vi har tidligere foreslået, at man opretter et register til indberetning af positive sideeffekter [19]. Forfatterne foreslår, at man udnytter den udbredte vaccineskepsis til at gennemføre randomiserede studier blandt forældre, der ikke ved, om de skal lade deres børn vaccinere. Disse forældre skal ikke ses som en trussel, men som en værdifuld ressource. En frivillig mulighed kunne foreslås disse forældre, nemlig at deltage i veldefinerede randomiserede studier for at bidrage til væsentlige fremskridt i vor viden om vacciner.

Bandim Health Project har netop fået en NordForsk-bevilling til at studere uspecifikke effekter af vacciner i Danmark, Norge, Sverige og Finland. Landene har trods ligheder ret forskellige vaccinationsprogrammer. Forhåbentlig vil vi om nogle år kunne udtale os med større sikkerhed om, hvilket program der giver mest sundhed.

**KORRESPONDANCE:** *Christine Stabell Benn*. E-mail: cb@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

1. Benn CS, Netea MG, Selin LK et al. A small jab – a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol* 2013;34:431-9.
2. 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.
3. Fisker AB, Ravn H, Rodrigues A et al. Co-administration of live measles and yellow fever vaccines and inactivated pentavalent vaccines is associated with increased mortality compared with measles and yellow fever vaccines only. *Vaccine* 2014;32:598-605.
4. Aaby P, Martins CL, Garly ML et al. Measles vaccination in the presence or absence of maternal measles antibody: impact on child survival. *Clin Infect Dis* 2014;59:484-92.
5. Sørup S, Benn CS, Poulsen A et al. Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for nontargeted infections. *JAMA* 2014;311:826-35.
6. La Torre G, Saullé R, Unim B et al. The effectiveness of measles-mumps-rubella (MMR) vaccination in the prevention of pediatric hospitalizations for targeted and untargeted infections: a retrospective cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1879-83.
7. Tielemans S, de Melker HE, Hahne 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.
8. Benn CS, Sørup S, Aaby P. Beneficial non-specific reduction in hospital admissions for respiratory infections following MMR and MenC vaccinations in the Netherlands. *BMJ* 2017;358:3862(rapid responses).
9. Bardenheier BH, McNeil MM, Wodi AP et al. Risk of nontargeted infectious disease hospitalizations among US children following inactivated and live vaccines, 2005-2014. *Clin Infect Dis* 2017;65:729-37.
10. Sørup S, Stensballe LG, Krause TG et al. Oral polio vaccination and hospital admissions with non-polio infections in Denmark: nationwide retrospective cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofv204.
11. Sørup S, Villumsen M, Ravn H et al. Smallpox vaccination and all-cause infectious disease hospitalization: a Danish register-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2011;40:955-63.
12. Sørup S, Benn CS, Poulsen A et al. Simultaneous vaccination with MMR and DTaP-IPV-Hib and rate of hospital admissions with any infections: a nationwide register based cohort study. *Vaccine* 2016;34:6172-80.
13. Thostesen LM, Nissen TN, Kjaergaard J et al. Bacillus Calmette-Guérin immunisation at birth and morbidity among Danish children: a prospective, randomised, clinical trial. *Contemp Clin Trials* 2015;42:213-8.
14. Stensballe LG, Sørup S, Aaby P et al. BCG vaccination at birth and early childhood hospitalisation: a randomised clinical multicentre trial. *Arch Dis Child* 2017;102:224-31.
15. Stensballe LG, Ravn H, Birk NM et al. BCG Vaccination at birth and rate of hospitalization for infection until 15 months of age in Danish children: a randomized clinical multicenter trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 7. apr 2018 (e-pub ahead of print).
16. Benn CS, Fisker AB, Whittle HC et al. Revaccination with live attenuated vaccines confer additional beneficial nonspecific effects on overall survival: a review. *EBioMedicine* 2016;10:312-7.
17. Sørup S, Jensen AKG, Aaby P et al. Revaccination with measles-mumps-rubella vaccine and infectious disease morbidity: a Danish register-based cohort study. *Clin Infect Dis* 26. maj 2018 (e-pub ahead of print).
18. Donzelli A, Schivalocchi A, Giudicatti G. Non-specific effects of vaccinations in high-income settings: how to address the issue? *Hum Vaccin Immunother* 18. jul 2018 (e-pub ahead of print).
19. Clarke MS, Benn CS. Unusual positive effects from vaccines need to be reported – they represent a resource that could lead to new treatment strategies. *Vaccine* 2015;33:3162-3.