

Neonatal vaccination med forskellige Bacille Calmette-Guérin stammer: Effekter i det første leveår

Over hele verden forskes der nu i den *levende* Calmettevaccine, som var designet til at beskytte mod tuberkulose, men som nu studeres for sine effekter på andre sygdomme. I det lille land Guinea-Bissau i Vestafrika ligger en dansk forskningsstation, Bandim Health Projekt, som er specialiseret i vacceneforskning, og det var her vi opdagede, at Calmettevaccine har meget brede, gavnlige effekter på immunforsvaret. Det betyder at vaccinen har gavnlige, uspecifikke effekter som giver beskyttelse mod en bred vifte af sygdomme.

Den første opdagelse var, at børn der har et karakteristisk ar fra vaccinen på armen og børn der har et positivt tuberkulin (Mantoux) respons har 40-50% lavere dødelighed. Det affødte lodtrækningsstudier med Calmettevaccinen, og de viste, at den kunne reducere dødeligheden med mere end en tredjedel. Det fik sundhedsmyndighederne i Guinea-Bissau til at ændre deres anbefalinger, således at alle børn skal modtage BCG ved fødslen.

I 2012 startede jeg som forskningsårsstuderende i Guinea-Bissau, og blev involveret i studierne af Calmettevaccine. Sideløbende med at jeg afsluttede mine studier til læge i Danmark arbejdede jeg som tolk i *portugisisk kreol*, som tales på Kap Verde og i Guinea-Bissau. Idet jeg blev rekrutteret til at tolke i en stor narkosag i Sverige, kunne jeg spare penge sammen til en *Honda Africa Twin* motorcykel, som jeg købte i Lissabon og kørte gennem Sahara til Bissau ifbm. at jeg skulle opstarte dataindsamlingen til mit projekt.

Det var en uforglemmelig tur og motorcyklen blev en fast makker og medhjælp i Bissau, som en cykel i København, der bragte mig rundt mellem bopæl, det nationale hospital og sundhedsprojektet. Og på et par smutture rundt i Sahel-regionen.

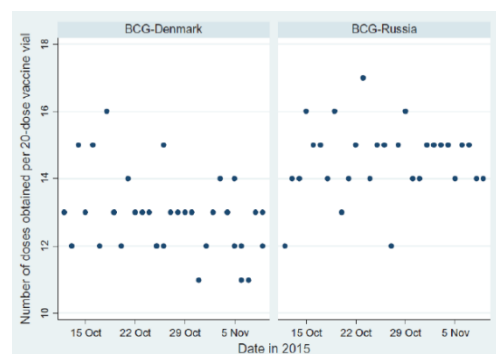


Vi slog et stort brød op i Bissau, og gennemførte et Calmettestudie med 12.000 deltagere. Formålet var at undersøge, om der er forskelle mellem **forskellige typer** Calmettevaccine, vaccinen produceres nemlig i en række forskellige lande, herunder Danmark, og vi vidste på forhånd at der er genetiske forskelle på de forskellige vaccinstammer. Vi havde også set, at stammerne havde forskellige effekter på tuberkulose, og opførte sig forskelligt i laboratoriet.

Vi spurgte derfor os selv, om de forskellige stammer også havde forskellige uspecifikke effekter – og om vi mon kunne redde flere liv ved at udvælge den bedste Calmettevaccine; den bedste "**strain**"?

Vores første opdagelse var, at vaccinerne ikke indeholder lige så mange doser som producenterne lover; ganske modsat den aktuelle situation for coronavacciner. Både for den danske og russiske vaccine gjaldt det at der kun kan trækkes 13-15 doser ud af en vaccineflaske som er opgivet til at indeholde 20 spædbørnsdoser.

Dette er en **meget væsentlig** oplysning, for *in-real life* i Afrika åbner man oftest kun en vaccineflaske hvis der er 10-12 børn til stede, for at undgå at spilde for mange doser. Reelt burde denne grænse sættes betragteligt ned, eller helt fjernes, da mange mødre går forgæves mange gange før deres barn bliver



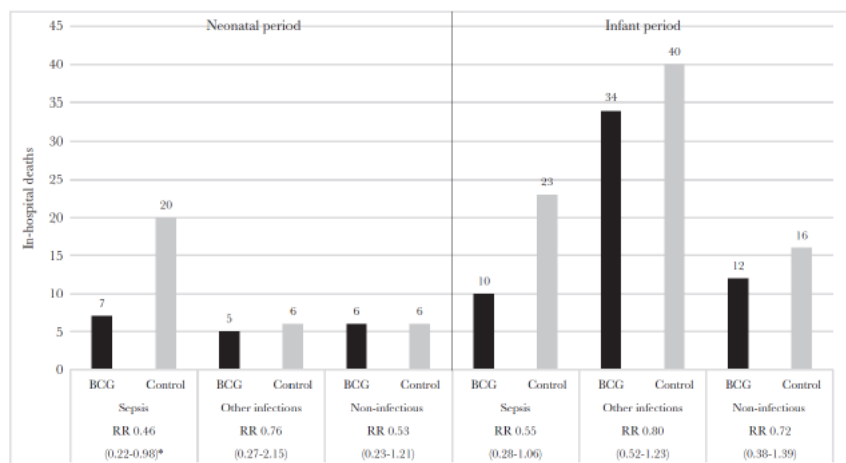
vaccineret, hvilket forsinket vaccinationerne i den periode hvor børnenes dødelighed er største, lige efter fødslen. Dette er en ret stor tragedie, når nu vi har bevist i store lodtrækningsstudier fra Guinea-Bissau, at vaccination med den danske Calmettevaccine sænker børnedødeligheden med 38%.

Idet der ikke er global mangel på Calmette og vaccinen ikke er dyr, forsøger vi med vores forskning at presse på for, at man åbner en vaccineflaske så snart der er et uvaccineret barn til stede, således at vi maksimerer de gavnlige effekter på børnedødeligheden.

Mhp. at undersøge hvilke sygdomme Calmette beskytter imod udførte jeg en stor gennemgang af hospitalsindlæggelser på tværs af 3 randomiserede trials, hvor børnene ved lodtrækning var fordelt til Calmette eller ikke.

Blandt 6583 børn, hvoraf 3297 havde fået Calmette og 3286 var kontroller, var risikoen for at dø under indlæggelse på hospitalet 42% (6% til 65%) lavere for de vaccinerede. For neonatal sepsis (blodforgiftning i den første levemåned) var der 7 dødsfald blandt Calmettevaccinerede og 20 blandt kontrollerne. Pga. flere indlæggelser med sepsis blandt kontrollerne betyder det at der var 54% (2% til 78%) lavere risiko for at dø af sepsis blandt indlagte børn der havde fået Calmettevaccinen af vores team.

Disse resultater viser at Calmette gør noget fuldstændigt markant ved vores immunsystem og at det er



uhyre vigtigt at børnene modtager vaccinen ved fødslen, hvor risikoen for at dø af infektion er størst. Og mekanismen bag er siden blevet beskrevet; BCG inducere *immuntræning* og produktion af neutrofile granulocytter, hvilket i en sepsismodel (nyfødte museunger) udviklet af canadiske kolleger var beskyttende mod en ellers dødelighed sepsisudfordring.

Ibhm. at vi fik disse resultater publiceret, så blev jeg gift med naboens datter i Bissau. Da vi blev forældre til vores datter som blev født i Portugal, insisterede jeg på, at hun skulle vaccineres med Calmette. Idet mine forældre kom ned fra Danmark, kunne de have en vaccine med, og jeg vaccinerede hende selv og – fordi der er flere doser i en vaccineflaske – blev vi alle vaccinerede.

Calmette er en gammeldags, levende vaccine, som man administrerer i hudens allerøverste lag. Efter vaccination er der et karakteristisk forløb, hvor der 2-4 uger efter fremkommer som oftest fremkommer en ansamling af pus, som for de flestes vedkommende brister, med afgang af pus. Efter uger til måneder heler denne hudreaktion sammen og efterlader et lille ar på ca. 0.5 cm. På billedet her fremviser min datter stolt hhv. et ar og en aktiv reaktion efter Calmettevaccination. Og hun har stadig til gode at have en sygedag fra børnehaven.

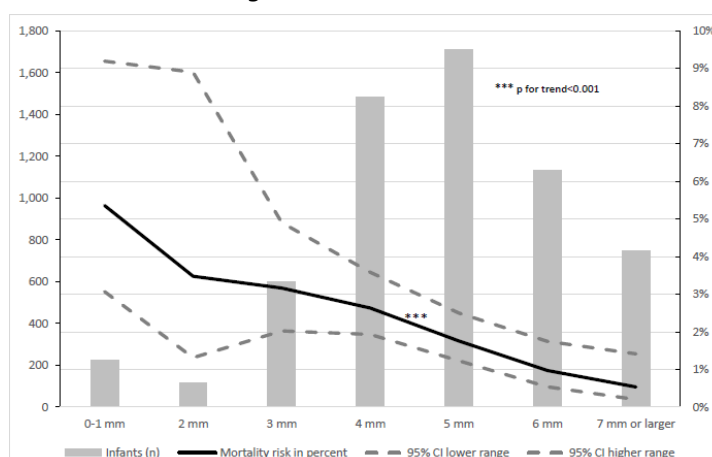


Både min datter, min kone, mine forældre og jeg selv udviklede relativt store hudreaktioner efter vaccinationen og afgang af pus stod på i månedsvis, jeg tror det var 4-5 måneder. Her slog det mig så: var det fordi vi alle 5 havde et særligt svagt immunsystem, hvilket forekom usandsynligt, eller var det en særligt god vaccine indeholdende en masse levende bakterier, som vi havde fået? Var den særligt overlevelsedygtig, og betyder det mon noget for vaccinsens effekt?

Herefter opdagede jeg at den person som hele dataindsamlingen til min afhandling har hængt på også havde indføjet en meget vigtig kodning i alle vores studier helt tilbage fra 2002 og frem til i dag: for alle børn var det defineret både hvilken type hudreaktion de havde udviklet efter vaccinationen og reaktionens størrelse var blevet opmålt. Jeg startede med at undersøge sammenhængen i vores store lodtrækningsstudium med 12.000 børn og der så ud til at være en gavnlig effekt både af at have en hudreaktion (ja/nej) og også af at have en stor hudreaktion efter vaccination. Dette mønster gik igen i alle de datasæt vi havde, også fra de ældre studier.

Jeg kunne for det første reproducere at tilstedeværelsen af en *tidlig hudreaktion* fra Calmette

allerede ved 2 måneders alderen var associeret med en markant 51% (5% til 74%) lavere dødelighed fra 2 til 12 måneder, hvilket giver yderligere støtte til de tidligere resultater vedr. ar efter Calmettevaccination. Men derudover var størrelsen på reaktionen **fuldstændig** afgørende for effekten; dødeligheden mellem 2 og 12 måneder var >5% for børn med en reaktion på 0 til 1 mm i størrelse og ca. 0.5% for børn med en reaktion på  $\geq 7$ mm.



I hovedstudiet i min afhandling – studiet med de 12.000 børn - var det meningen at halvdelen skulle vaccineres med den danske Calmettevaccine, og den anden halvdel med den russiske ditto. Omkring halvsjæ i lodtrækningsstudiet gik produktionen af den danske vaccine imidlertid i stå hos Statens Serum Institut pga. salget af vaccineproduktionen. Vi kunne derfor ikke skaffe flere vacciner og anmodede om at skifte *strain* til den japanske vaccine, den samme som hele min familie blev vaccineret med. Studiet viste at den danske og japanske vaccine giver væsentligt større hudreaktioner end den russiske ditto, og der kommer ligeledes også flere ar efter vaccination. I tillæg fik flere af børnene også et positivt tuberkulin (Mantoux) respons og der var en tendens til lavere dødelighed blandt børn der fik den japanske vaccine.

Som det sidste stik i afhandlingen har jeg dokumenteret at børn der har en positiv tuberkulinreaktion ved 2 eller 6 måneder har hhv. 44% og 37% lavere efterfølgende dødelighed.

Som opsummering så har rækken af studier i afhandlingen dokumenteret at Calmettevaccinen har afgørende gavnlige effekter på immunsystemet, hvilket ses ved den 42% lavere dødelighed for indlagte børn der har modtaget vaccinen. Tilstedeværelsen af en Calmette hudreaktion, dens størrelse og tuberkulinreaktioner er tilsvarende associeret med 40% til 50% lavere risiko for at dø. Ud fra et folkesundhedsperspektiv er dette nogle helt utrolige tal som burde fordre at anvendelsen af Calmettevaccine gives den allerhøjeste opmærksomhed og omhu.

Desværre efterlader virkeligheden meget at ønske. Mange børn vaccineres ikke ved fødslen af logistiske årsager og fordi man har en restriktiv politik ift. at åbne vaccineflasker, på trods af at de reelt indeholder mindre end der står på æsken. Og min afhandling dokumenterer, at de to vigtigste faktorer for at udvikle både en hudreaktion, reaktionens størrelse og en tuberkulinreaktion er **hvilken Calmettevaccine** der blev givet og **vaccinationsteknik**; altså påvirkelige, udefrakommende biologiske faktorer.

Der er >150 mio. børn der vaccineres med Calmette hvert år og afhandlingen viser, at vi ved at optimere og monitorere vaccinationsprogrammerne kunne redde mange menneskeliv for en meget lav pris.

Anslag (med mellemrum): 9664.