

Jeg har i perioden oktober 2004 - august 2005 arbejdet ved Bandim Health Project (BHP), en forskningsstation i Bissau, Guinea-Bissau i Vestafrika. Et scholarstipendium fra FSS muliggjorde dette ophold. Under hele opholdet og ikke i mindre grad i den efterfølgende dataanalyse-periode har jeg kunnet hente råd og vejledning fra Christine Stabell Benn og Peter Aaby. Forud for opholdet i Bissau havde jeg en måneds sprogkursus i Portugal.

Jeg har arbejdet med fokus på kønsforskelle i effekten af A vitamin tilskud til nyfødte. Baggrunden for dette er hypotesen at effekten af vitamin A supplering (VAS) afhænger af hvilken påvirkning immunsystemet udsættes for og endvidere at nogle påvirkninger er positive/negative i forskellig grad for drenge og piger. Vitamin A supplering af børn over 6 mdr. er forbundet med reduktion af dødelighed på 23-30%, supplering af nyfødte er ligeledes forbundet med en betydelig reduktion i dødeligheden især for drenge, hvorimod ingen eller en negativ effekt ses mellem 1 og 5 mdr. Dette aldersmønster har medvirket til formuleringen af hypotesen, da forskellige vacciner er prædominante i de forskellige intervaller. Desuden er VAS ved sygdomme nogle gange forbundet med bedre udfald (mæslinger, diarre) mens andre har værre udfald efter VAS (pneumoni). Rutine vacciner er endvidere forbundet med kønsforskelle, DTP vaccinen er forbundet med højere mortalitet for piger end drenge, hvorimod det omvendte er tilfældet for fx mæslinge vaccinen.

I Bissau har jeg arbejdet indenfor rammerne af et randomiseret placebokontrolleret studie af effekten af højdosis vitamin A tilskud (50.000 IU) givet til nyfødte sammen med BCG vaccine på mortalitet indenfor de første år. Studiet startede i 2002 og inklusionen afsluttedes den 28. november 2004. I alt har vi inkluderet 4915 børn i studiet. Med planlagt follow-up på et år nærmer studiets dataindsamling sig nu sin afslutning.

Foruden deltagelse i arbejdet med supervision af rutiner omkring inklusion, follow-up og dataindsamling, har jeg haft ansvaret for to delstudier af betydningen af vitamin A for vækst og for vitamin A status.

Vækst

Den 20.10.2004 opstartede vi vækst-monitorering. Vækststudiet var eksplorativt. Vi havde til hensigt at undersøge hvordan 50.000 IU vitamin A sammen med BCG ved fødslen påvirker vækstmønstrene i det første leveår, herunder at studere en evt. køns-differentieret effekt samt en evt. interaktion med vacciner. Vi planlagde at følge 800 børn. Vi rekrutterede børn som var inkluderet i vitamin A studiet i perioden 1.7.-28.11.2004 til vækstkohorten, som i alt kom til at bestå af 847 børn. To assistenter besøgte hver 6. uge disse børn i deres hjem, og målte (længde, overarmsomfang og hovedomfang) og vejede barnet. Pr. 15.7.2005 havde vi opnået målinger på 89 % af børnene.

Ind til videre er analyserne af vækstmønstrene begrænset til 8 måneders follow-up, da resultaterne skulle være klar til indsendelse i form af en forskningsårsopgave til Århus Universitet. Når den igangværende dataindsamling er afsluttet, vil follow-up perioden blive udvidet til et år.

Efter 6 måneders follow-up var der ingen signifikant forskel mellem vitamin A og placebo gruppen i hele kohorten. Generelle sundhedsfremmende interventioner vil normalt have størst effekt for de mindst privilegerede. Det er derfor vigtigt at vi blandt børn af mødre, som ikke har skolegang, fandt en positiv effekt af vitamin A. Børn af ikke-uddannede mødre som fik A vitamin sammen med BCG ved fødslen signifikant højere end børn af ikke-uddannede mødre som fik placebo, forskel i længde-for-alder z-score: 0.32(0.02-0.62), p=0.02.

Vi havde *a priori* fremsat en hypotese om interaktion mellem vitamin A og sidst givne vaccine. I løbet af de første 6 måneder observeredes en tendens til et skift i effekten af vitamin A afhængig af den sidst givne vaccine. I det interval hvor immunforsvaret er påvirket af BCG vaccinen, dvs. indtil første DTP vaccine, synes vitamin A forbundet med en gavnlig effekt, især for drengene (9.2 % har faldende vægt-for-alder i vitamin A gruppen og 17.9 % i placebo-gruppen, forskel, diff. -8.4 (-19.0-2.2) %, $p=0.05$). I intervallet hvor DTP påvirker immunforsvaret, mellem DTP og mæslinge vaccinen er vitamin A associeret med en tendens til ringere vækst end placebo for pigerne. Flere piger oplever i dette interval en faldende vægt-for-alder: 48.6 vs. 38.3 %, diff. 10.3 (-5.3-26.0), $p=0.20$. Fundene er forenelige med at effekten af vitamin A på vækst afhænger af hvilken påvirkning immunforsvaret udsættes for.

Vitamin A status

Blodprøver til vitamin A bestemmelse blev indsamlet fra 619 børn ved 6 uger og fra 379 af disse igen ved 4 måneder. For børn som ved 4 måneders alderen blev ammede, blev der desuden taget en prøve fra moderen. Som en indikator for vitamin A status har vi fået prøverne analyseret for Retinol-bindende protein (RBP), samt, for at kunne tage højde for et akut fase respons, for CRP. Ved 6 uger var der en tendens til at vitamin A tilskud ved fødslen nedsatte proportionen af vitamin A deficiente børn, relativ risiko for lavt RBP (indikerende en retinol koncentration under $0.7\mu\text{M}$): 0.85 (0.66-1.10). I lighed med effekterne på vækst fandt vi signifikant interaktion mellem moderens uddannelse og RBP-niveau ved 6 uger ($p=0.002$): Børn af ikke-uddannede mødre havde mindsket risiko for lavt RBP hvis de havde fået vitamin A tilskud; 0.47 (0.25-0.87).

Ved 4 måneder var der ingen forskel mellem vitamin A og placebo gruppen i hele kohorten. Drengene, der havde fået vitamin A havde dog højere forekomst af lavt RBP end drenge, der havde fået placebo: 8.3 vs. 0 %, difference: 8.3 (1-15) %. Maternelt RBP var positivt korreleret med barnets RBP ved 4 måneder: linear regression: β -koefficient = 0.14 (0.07-0.22) og drenge havde højere RBP end piger ($\beta=0.08$ (0.03-0.14)).

Andre delstudier

De indsamlede blodprøver er blevet analyseret for forskellige immunologiske markører på Leiden University Medical Centre. Jeg har endvidere været involveret i supervisionen og dataoprensning af et studie af PPD-DTH respons ved 2 og 6 måneders alderen for børns i BHPs studieområde med henblik på at kunne evaluere effekten af vitamin A på responset på BCG vaccine i form af PPD respons efter 2 og 6 måneder. Jeg vil også være involveret i bearbejdelse og sammenskrivning af sidstnævnte data.

Konklusionen må blive, at udbyttet af mit ophold har været stort, ikke kun har jeg data som jeg i øjeblikket arbejder med, og som jeg forventer munder ud i publikationer, men erfaringsmæssigt er jeg også meget rigere. Da jeg var med til at udarbejde den protokol som skulle danne basis for mit forskningsår, havde jeg mange forventninger til året, men samtidigt havde jeg kun vage forestillinger om hvad forskningsprojektet ville munde ud i. Nu, 1½ år senere, befinder jeg mig igen i Bissau for at være med til at afslutte dataindsamling og -oprensning, fordi jeg gerne vil afslutte projektet helt. Det har været et meget lærerigt år, jeg har fundet at den viden jeg har kunnet tilegne mig, og den arbejdsopgave jeg har kunnet udføre, er vokset eksponentielt. Dette tilskriver jeg i høj grad miljøet på BHP; jeg har haft mulighed for at gøre mine egne erfaringer, men har samtidigt været del af en gruppe og haft sparringspartnere og et sikkerhedsnet i kraft deraf. Men BHP giver ikke kun et godt læringsmiljø pga. gruppen, der er også vide muligheder for at forholde sig til data, teste hypoteser og i det hele taget stille spørgsmål i kraft af den mængde data som kontinuerligt

indsamles i den demografiske monitorering og samarbejdet med hospitalet og sundheds centrene. Selvom mine delprojekter inden for de næste måneder vil blive afsluttet, er der fortsat rig mulighed for at følge disse børn. Mit forskningsår ved Bandim Health Project har lagt således lagt fundamentet til et forløb som vil vare længere end det ene år.