

Review af Charlotte Strøm: "Dødelighed ved difteri-tetanus-pertussis vaccine". Ugeskr Læger 2024;186:v07240483

Af Peter Aaby og Christine Stabell Benn (PACSB)

Vi har reviewet denne artikel, der for en stor dels vedkommende er baseret på vores forskning i DTP-vaccinen. Vi er taknemmelige for interessen for området, men det er vigtig, at forskningen præsenteres så korrekt som muligt.

Vi har tre hovedkommentarer:

- 1) Meget litteratur er udeladt, mange af de refererede studier er fejlciterede eller fejlfortolkede (gennemgået nedenfor); derudover mangler triangulering af den samlede evidens (se slutnote).
- 2) Der er anvendt varierende standard for, hvad der betragtes som en association. Der er i det meste af gennemgangen anvendt et strikt dikotomt, " $p < 0.05$ " syn, hvor fund adskilles efter om de er statistisk signifikante eller ej. Det er et forældet syn at se p-værdier som dikotome, som fx understreget af the [American Statistical Association](#); ledende epidemiologiske journals [fraråder brug af udtryk som "statistisk signifikant"](#).
- 3) I uoverensstemmelse med god praksis refereres der til personlig kommunikation af upublicerede forskningsresultater, hvor kilden ikke er blevet informeret om at hun er citeret, og hvor kilden er fejlciteret.

Nedenfor gennemgår vi artikelteksten og svarer afsnit for afsnit. Teksten i gult er hentet direkte fra Strøms artikel.

Studier til undersøgelse af dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine

Observationsstudier udgør størstedelen af litteraturen omkring DTP-vaccine, idet randomisering til placebo er uetisk. RCT sammenligner DTP-vaccinetyper, eller tidspunktet for vaccinen forskydes. Som originaldata gennemgås i denne artikel den mest aktuelle evidens og de største studier fordelt på fem observationsstudier fra Guinea-Bissau [2-4], Danmark [9] og Indien [10], to RCT fra Sverige [11] og Guinea-

Bissau [12] samt et systematisk review [5] og en metaregressionsanalyse [13] (Tabel 1). [referencer] er fra Strøms artikel.

PACSB: Der er mange DTP-studier, som ikke er inddraget – se nedenfor. Det er dermed forkert, at studierne er den mest aktuelle evidens.

Observationsstudier fra Guinea-Bissau

Med fund af øget dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine, 2017

Et studie omfattede 651 spædbørn i alderen 3-5 måneder. Studiet, som blev publiceret i 2017, var baseret på historiske data indsamlet i 1980-1983 og var post hoc-analyseret [4]. Der observeredes fem dødsfald i den endnu ikke vaccinerede gruppe og 11 dødsfald i den vaccinerede gruppe, og mortalitets-hazard ratio (HR) var på 5,00 (95% konfidensinterval (KI): 1,53-16,3): 9,98 (95% KI: 0,81-123,0) for piger og 3,93 (95% KI: 1,01-15,3) for drenge [4]. Af fodnoten i tabel 3 i [4] fremgår det, at 30% af de angiveligt ikkevaccinerede alligevel var vaccinerede med enten DTP-vaccine eller oral poliovaccine (OPV).

PACSB: Strøm mangler at nævne, at studiet var et naturligt eksperiment, fordi allokeringen til ikke-vaccination eller vaccination var en funktion af fødselsdag i relation til vaccinationskampagnedatoer, hvilket er det stærkeste studiedesign næst efter et randomiseret studie, fordi det minimerer selektionsbias og anden confounding [4]. Strøms bemærkning om "at 30% af de angiveligt ikkevaccinerede alligevel var vaccinerede med enten DTP-vaccine eller oral poliovaccine (OPV)" skal forstås på den måde, at nogle børn havde fået vacciner andre steder end ved de sessioner, som vi organiserede og hvor vi registrerede vaccinationsstatus. Vi analyserede data som "landmark analyse", hvor vi først inddrog information om vacciner fra det tidspunkt, hvor vi fik oplysninger om dem, hvilket er det anbefalede (Farrington et al, TMIH 2007). Effekten af dette er at estimererne er konservative (dvs. giver bias hen imod en 0-værdi, ingen effekt (Farrington et al, TMIH 2007)).

Uden fund af øget dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine

2018

Et studie omfattede 702 spædbørn i alderen 6-35 måneder og var baseret på historiske data indsamlet i 1978-1981 og var post hoc-analyseret [2]. I artiklen indgår der tre

supplerende analyser af udfaldet død uden nærmere angivelse af primære, sekundære og tertiære udfald [2].

Analyse 1: Antal døde med DTP-vaccine ± OPV vs. ingen DTP-vaccine var hhv. 18 og fem, hvilket gav statistisk ikkesignifikant HR på 2,01 (95% KI: 0,74-5,41): 6,67 (95% KI: 0,84-52,84) for piger og 1,04 (95% KI: 0,32-3,40) for drenge [2].

Analyse 2: Antal døde med DTP-vaccine ± OPV vs. ingen DTP-vaccine var hhv. 32 og ti, hvilket gav statistisk ikkesignifikant HR på 1,48 (95% KI: 0,72-3,06): 2,91 (95% KI: 0,84-10,00) for piger og 0,88 (95% KI: 0,34-2,62) for drenge [2].

Analyse 3: Antal døde med DTP-vaccine ± OPV vs. ingen DTP-vaccine var hhv. 28 og 14, hvilket gav statistisk ikkesignifikant HR på 1,77 (95% KI: 0,93-3,38) sammenlignet med børn, der havde modtaget en levende vaccine eller ingen vaccine, og på 1,90 (95% KI: 0,92-3,94), hvis de kun blev sammenlignet med børn, der kun havde modtaget levende vaccine [2]. De ikke signifikante resultater til trods konkluderer artiklen, at »DTP was associated with increased child mortality, particularly for girls« [2].

PACSB: Her appliceres et helt dikotomt syn på p-værdier. Men givet det fokus, så er det svært at forstå, hvorfor Strøm tager os igennem de tre komplementære måder, som data er blevet analyseret på for at understrege, at data ikke er signifikante, men ikke nævner, at i den sidste sensitivetsanalyse som inkluderede alle børn var Hazard Ratio (HR) for DTP vs (no vaccine or a live vaccine) 1.89 (1.00-3.55) (Table 4) [2].

Strøm finder det problematisk at vi konkluderer at "DTP was associated with increased child mortality, particularly for girls" [2], når ingen af resultaterne i de tre analyser i artikel [2] var signifikante. *Strøm har misforstået teksten.* Konklusionen vedrører den meta-analyse af tre studier af DTP's introduktion i Guinea-Bissau [2,4, Aaby et al. Int J Epidemiol 2004], som er en del af artiklen. Meta-estimatet af de tre studier gav en HR på 2.14 (1.42-3.23); for piger var HR 2.60 (1.57-4.32). Denne meta-analyse af tre selvstændige studier har intet at gøre med de tre "analyser" som Strøm nævner i sit indlæg. Meta-analysen viser præcist, at "DTP was associated with increased child mortality, particularly for girls".

2022

Et studie fulgte 2.398 spædbørn fra 2010 til 2014 og genbesøgte, jf. artiklens titel »Retesting the hypothesis that early diphtheria-tetanus-pertussis vaccination increases female mortality: an observational study within a randomised trial«, hypotesen om

øget dødelighed ved DTP-vaccine [3]. Tidlig DTP-vaccine vs. forsinket/ingen DTP-vaccine gav 16 og 13 døde og statistisk ikkesignifikant justeret mortalitetsratio (aMRR) på 1,09 (95% KI: 0,44-2,69): 1,19 (95% KI: 0,45-3,15) for piger og 0,77 (95% KI: 0,14-4,19) for drenge [3].

PACSB: Studiet [3] er karakteristisk for vores tilgang: vi søger altid at teste konsistensen af vore fund. Dette studie [3] er en gentagelse af et tidligere studie, hvor vi indenfor et randomiseret studie blandt børn med lav fødselsvægt af tidlig BCG (intervention) vs senere BCG (på daværende tidspunkt officiel politik i Guinea-Bissau) viste, at HR for børn, der havde fået DTP før 2-måneders alderen sammenlignet med dem, der ikke havde fået DTP vaccinen endnu var 2.62 (1.34-5.09); for piger var HR=5.68 (1.83-17.7) (Aaby et al. Arch Dis Child 2012). Dette studie refereres ikke. I stedet for rapporterer Strøm dette efterfølgende ikke-signifikant studie fra en periode, hvor dødeligheden var væsentligt lavere og hvor flere børn fik DTP-vaccine i opfølgningstiden, og man derfor ikke kan forvente så kraftige uspecifikke effekter [3]. Det overordnede resultat var ikke i sig selv statistisk signifikant, men data pegede igen på negative effekt for piger sammenlignet for drenge (F/M ratio=1.55).

Observationsstudie fra Danmark

Uden fund af øget dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine, 2019

I et registerbaseret kohortestudie indgik 1.122.929 børn i alderen 0-16 måneder [9]. Justeret HR (aHR) og absolutte risici blev beregnet for udfaldet børnedødelighed. Eksponeringen var kombinationen af de rutinemæssige vacciner mod DTP-polio-Haemophilus influenzae type b og mæslinger-fåresyge-røde hunde (MFR) i den tidlige barndom. Hospitalsindlæggelse på grund af ulykker blev analyseret som negativ kontrol [9]. I gruppen tre DTP-vacciner vs. ingen vaccine var der 93 og 29 døde, hvilket gav ikkesignifikant aHR = 1.51 (95% KI: 0,96-2,38). For gruppen med tre DTP-vacciner + MFR-vaccination sås statistisk signifikant lavere justeret dødelighed end referencegruppen med tre DTP-vacciner, aHR = 0,45 (95% KI: 0,35-0,57) [9]. Børn med kun en eller to DTP-vacciner havde højere risiko for at dø, hhv. aHR på 1,96 (95% KI: 1,34-2,89) og 1,55 (95% KI: 1,14-2,13) [9]. Vaccination med tre DTP + MFR var forbundet med en reduceret risiko for hospitalsindlæggelse på grund af ulykker, aHR = 0,83 (95% KI: 0,80-0,85), sammenlignet med referencegruppen med tre DTP-vacciner [9]. Studiet bekræftede ikke hypotesen om, at DTP-vaccine øger dødeligheden, men bekræftede residual konfounding i et nøje justeret observationsstudie [9].

PACSB: I betragtning af hvor sjældent dødsfald skyldes infektioner i Danmark, så er det underligt at Strøm har fokuseret på denne analyse. I vores analyser af uspecifikke effekter af vacciner i Danmark har vi præcist undladt at studere dødelighed af denne grund, men primært undersøgt risikoen for hospitalsindlæggelse, som er et vigtigt sundhedsudfald, der formentlig kan påvirkes af de uspecifikke effekter af vacciner (e.g. Sørup et al. JAMA 2014).

Observationsstudie fra Indien

Uden fund af øget dødelighed efter difteri-tetanus-pertussis-vaccine, 2005

En stor kohorte af spædbørn (n = 10.274) randomiseret til tilskud af A-vitamin ved fødslen blev fulgt til seks månedersalderen for overlevelse [10]. I de statistiske analyser undersøgtes efterfølgende, hvad Bacillus Calmette-Guérin (BCG)- samt DTP-vaccination betød for spædbørnernes risiko for at dø. Af artiklens tabel 3 [10] fremgår, at vaccination med DTP ± BCG i meget høj grad var forbundet med nedsat dødelighed, både hos piger og drenge; i gruppen uden DTP- ± BCG-vaccine døde 169 vs. 39 med DTP- ± BCG-vaccine [10]. Artiklen konkluderer, at alle tre vacciner (BCG, DTP og OPV), som blev undersøgt, var forbundet med beskyttelse mod død [10].

PACSB: *Strøm har anvendt de forkerte tal.* De absolutte dødsfald som citeres her (hentet fra artiklens tabel 3) kan ikke fortolkes, fordi der ikke er taget højde for alder. I forfatterens egen analyse (Table 4), der justerer for alder, er estimatet for de børn, der har fået BCG+DTP sammenlignet med dem, der kun har fået BCG, 1.64 (0.87-3.07). I WHO's meta-analyse af DTP-studier (Higgins et al. BMJ 2016) er det også estimatet på 1.64 (0.87-3.07), der benyttes.

RCT fra Sverige

Uden rapporterede dødsfald ved difteri-tetanus-pertussis-vaccine, 1997

I alt 82.892 spædbørn i alderen 2-3 måneder blev randomiseret til vaccination med tokomponent-DTPa (n = 20.697), trekomponent-DTPa (n = 20.728), femkomponent-DTPa (n = 20.747) eller DTPw (n = 20.720) [11].

Spædbørnene blev vaccineret ved tre, fem og 12 måneder eller ved tre, fire og seks måneder. Data for alle rapporterede tilfælde af dyrkningsbekræftet kighoste blev indsamlet ved treårsopfølgning [11]. Studiet sammenligner DTP-vaccinetyper og har ikke et primært udfald på dødelighed. Qua studiets størrelse er analysen

af sikkerhedsdata dog relevant i vurderingen af, om DTP-vaccine skulle være forbundet med øget dødelighed. Fire børn døde, og børnedødeligheden i baggrundsbornebefolkningen var i 1992 5,3/1.000 [14]. Studiet rapporterer ingen dødsfald forbundet med vaccinerne under forsøget [11]. Forekomst af høj feber, kramper og hypotoni var hyppigere ved vaccination med DTPw sammenlignet med vaccination med de acellulære typer [11].

PACSB: Strøm refererer ikke, at i den periode hvor disse acellulære pertussis vacciner blev testet, var der et randomiseret studie i Sverige hvor 4 børn døde blandt de 2847 børn, som fik den acellulære vaccine, mens ingen af de 954 kontroller døde. Ifølge forfatterne: "A crude comparison with the actual death rate among the birth cohort of Swedish children that could have been eligible for the trial, from March to November, 1986, suggests possible excess mortality" (Storsaeter J et al. PIDJ 1988).

RCT fra Guinea-Bissau

Med færre dødsfald ved difteri-tetanus-pertussis-vaccine end uden, 2011

I et mindre, ikkefuldført RCT blev 568 børn i alderen 9-48 måneder randomiseret til at få mæslingevaccine (MV)+ DTP-vaccine + OPV eller MV + OPV. Efter et år oplevede DTP-vaccine + MV + OPV-gruppen 0,6% dødelighed (n= 2 af 287; en pige, en dreng) vs. 1,8% (n = 5 af 281; tre piger, to drenge) i MV + OPV-gruppen [12]. Artiklen anfører statistiske test for mere end 100 ikkeprioriterede udfald, men ingen for dødelighed [12].

PACSB: Studiet undersøgte bivirkninger, sygelighed og vækst blandt børn, som var randomiseret til at få DTP sammen med OPV og MV eller kun at få OPV+MV. DTP havde en negativ effekt på vækst blandt piger (men ikke drenge). Da mange bivirkninger, sygdomme og forskellige antropometriske mål blev sammenlignet mellem randomiseringsgrupperne var der naturligvis mange tests i artiklen. Formentlig kan Strøm selv beregne den statistiske test af 2 døde af 287 i DTP-gruppen versus 5 døde af 281 i kontrolgruppen (Fisher Exact test, $p=0.28$). "Ikkefuldført RCT" betyder, at studiet, der skulle have inkluderet 2000 børn, blev stoppet før tid, fordi der havde været så mange nationale vaccinationskampagner, at det var svært at finde børn, som manglede både DTP3 og MV. Dette og dødelighedstallene er grundigt beskrevet i afsnittet 2.7 Sample Size i artiklen [12].

Undersøgelser af 17 difteri-tetanus-pertussis-vaccine-studier

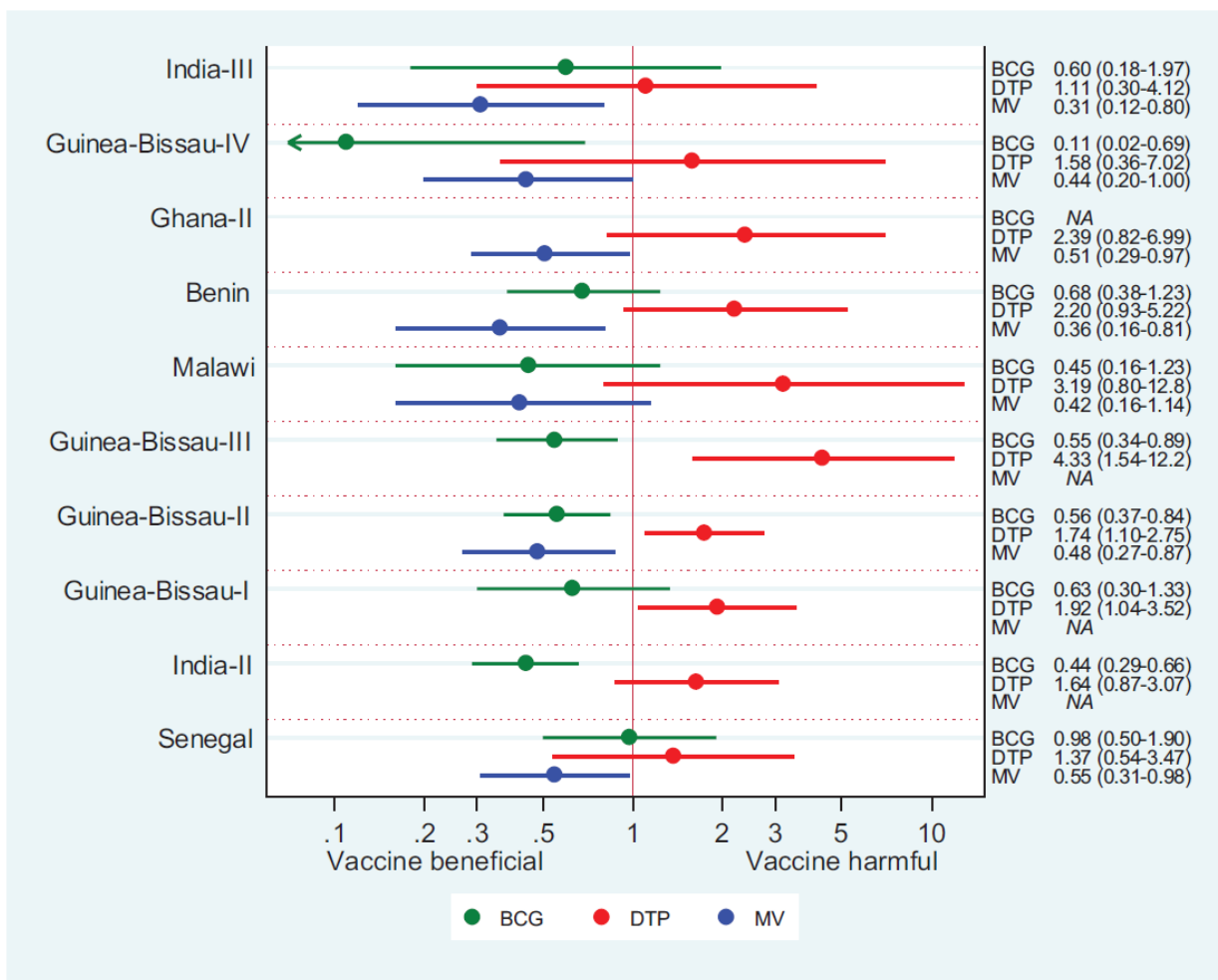
Systematisk review, 2016

The WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) udarbejdede i 2016 et systematisk review af ikkespecifik effekt og all-cause mortalitet ved BCG-, mæslinge- og DTP-vaccine [5]. For DTP-vaccine blev 17 observationsstudier inkluderet (16 kohortestudier og et case-kontrol-studie), og syv studier blev ekskluderet på grund af meget høj risiko for bias [5]. Resultatet var en statistisk ikkesignifikant gennemsnitlig relativ risiko (RR) for all-cause mortalitet efter DTP-vaccination på 1,38 (95% KI: 0,92-2,08) i ti observationsstudier, hvoraf alle vurderedes at være i høj risiko for bias [5]. Analysen af effekten af DTP-vaccine på dødelighed hos piger vs. drenge viste statistisk ikkesignifikant RR på 0,72 (95% KI: 0,46-1,14) [5]. I artiklen beskrives de potentielle, ikkespecifikke vaccineeffekter som inkonsekvente [5].

PACSB: Den almindelig antagelse er, at vacciner beskytter mod sygdomme og derfor reducerer dødeligheden i områder med dårlig adgang til behandling og høj børnedødelighed. I den sammenhæng virker det lidt underligt at glæde sig over, at WHO analysens DTP-estimat på 1.38 (0.92-2.08), der peger i den gale retning, ikke var signifikant og vurderes at være i høj risiko for bias. Bias i vaccinesammenhæng er at de sundeste børn vaccineres først ("healthy vaccinee bias") og derfor skulle dødeligheden alt andet lige være *lavere* i den vaccinerede gruppe. De 1.38 er derfor et konservativt estimat. Hvis DTP har den forventede beskyttende effekt mod vaccinesygdommene skulle estimatet være godt under 1.0. Strøm fremhæver også at effekten af DTP-vaccine på dødelighed hos piger vs. drenge viste statistisk ikkesignifikant RR på 0.72 (95% KI: 0.46-1.14). *Strøm har misforstået artiklen.* WHO analysen rapporterer effekten for *drenge vs. piger* (Higgins et al. BMJ 2016). Så effekten for piger vs. drenge var 1.39 (0.88-2.17). Igen er DTP altså værre for piger end for drenge.

Hertil kommer at flere af de studier, som indgår i meta-analysen, havde alvorligt survival bias. Strøm nævner ikke vores efterfølgende reanalyse af meta-analysen, hvor vi ekskluderer studier med survival bias. I den analyse er DTP forbundet med to gange højere dødelighed (HR=2.00 (1.50-2.67))(Aaby et al. PIDJ 2016). I vores seneste meta-analyse er dødelighedsratioen på 2.07 (1.60-2.67) (Benn et al. Lancet Inf Dis 2020).

Strøm fremhæver flere gange, at der er "bias", formentlig med det implicite budskab, at det ikke kan bruges til noget. Havde der været et uafklaret bias for de DTP-vaccinerede børn, som forklarede den højere dødelighed, så skulle man forvente at noget tilsvarende gjorde sig gældende for de BCG og de mæslinge vaccinerede (MV) børn. Som det fremgår af nedenstående figur, så er det ikke tilfældet. I alle de studier, hvor flere vacciner er blevet vurderet inden for den samme population, er DTP forbundet med højere dødelighed og BCG og MV med lavere dødelighed. Det er ikke bias, men et konsistent mønster, som vi søger at give en videnskabelig forklaring på. Forfatterne af WHO meta-analysen konkluderer selv: "receipt of DTP may be associated with higher all cause mortality" (Higgins et al. BMJ 2016).



Figur 1. Studier der har undersøgt de uspecifikke effekter på dødeligheden af vaccination med BCG, MV & DTP i samme population (Aaby et al PIDJ 2016)

Metaregressionsanalyse, 2019

Udvælgelsen af studier i føromtalt systematiske review af Higgins et al [5] er siden blevet diskuteret på grund af den høje risiko for bias i observationsstudier. I en metaregressionsanalyse blev alle 17 DTP-vaccinestudier, som var inkluderet i reviewet [5], analyseret systematisk for risiko for selektionsbias, misklassificering af eksponering og udfald, konfounding og differentielle kointerventioner [13]. Analysen viser, at den observerede effekt af DTP-vaccine fundet i individuelle studier på all-cause mortalitet udelukkende kan findes i studier udført i Guinea-Bissau, jf. artiklens figur 1, og at bias ikke kunne udelukkes som en del af forklaringen [13].

PACSB: Dette GSK-sponsorerede studie har ingen nye data og er kun en reklassifikation af bias i den WHO-sponsorerede meta-analyse [5] og en meta-regression af hvilke bias er vigtigst for den negative effekt af DTP. Konklusionen er, at studier fra Vestafrika og studier, der bruger landmark approach, er forbundet med større negativ effekt af DTP. Da 10 af de 17 studier er fra Vestafrika og disse studier tenderer til at bruge et landmark approach, som fjerner/formindsker survival bias (Farrington et al, TMIH 2007), er der intet overraskende i, at de er forbundet med en negativ effekt af DTP. Denne analyse modsiger ikke på nogen måde den sammenhæng, der er mellem negative estimater for dødelighed efter DTP og positive estimater for BCG og MV, som illustreret i Figur 1 ovenfor. *Det er forkert*, når Strøm skriver "den observerede effekt af DTP-vaccine ...udelukkende kan findes i studier udført i Guinea-Bissau". Den negative effekt findes også i studier fra Benin, Senegal, Ghana, Malawi, og Indien hvor det samlede estimat for DTP vs ikke-DTP var: 1.88 (1.27-2.79)(Aaby et al. PIDJ 2016).

Slutnote:

I den ovenstående gennemgang har vi kort kommenteret de specifikke studier af DTP, som Strøm fremhæver i sin artikel.

Hvis disse studier skal afgøre om DTP har en negativ effekt specielt for pigers dødelighed, så mangler der et stort antal studier og en række helt afgørende områder, som ikke er dækket i gennemgangen.

Konsistent højere pige/dreng dødelighed blandt DTP-vaccinerede. DTP er forbundet med en forøget female/male (F/M) dødelighedsratio. I en gennemgang af 17 studier var F/M dødeligheden 1.47 (1.18-1.84) gange forøget så længe DTP var den seneste vaccine (Benn et al. Lancet Inf Dis 2020). Da der ikke var forøget pigedødelighed før introduktionen af vacciner og da der er lavere F/M dødelighed efter BCG og MV, så understøtter tallene, at DTP har en negative effekt for piger.

Andre ikke levende vacciner har tilsvarende negative effekter for piger relativt til drenge. Det gælder blandt andet: inaktiveret poliovaccine (IPV), hepatitis B vaccine (HBV), H1N1 influenza vaccine, og RTS,S malaria vaccine (Benn et al. Lancet Inf Dis 2020). Derudover skal fremhæves en analyse af den pentavalente vaccine, som indeholder DTP. For denne var F/M dødelighedsratioen i Guinea-Bissau 1.73 (1.11-2.70) (Fisker et al. Vaccine 2016) og i Bangladesh 9.91 (1.16-84.44) (Hanifi et al. Hum Vac Immunotherap 2020).

High-titre measles vaccine (HTMV) episoden. For 36 år siden anbefalede WHO en helt ny mæslingevaccine (MV), som brugte en højere virusdosis og derfor kunne immunisere i tilstedeværelsen af antistoffer fra mor allerede fra 4-5-måneders alderen. Studier fra Guinea-Bissau, Senegal, Sudan og Haiti viste, at denne vaccine var forbundet med næsten 2 gange højere pigedødelighed. Efter tre år (1992) måtte WHO trække vaccinen tilbage pga den højere pigedødelighed. Da vi begyndte at observere, at DTP-vaccinen var forbundet med højere pigedødelighed, gik vi tilbage til de oprindelige data på HTMV og analyserede dem fra det perspektiv. Den reanalyse viste klart, at den øgede pigedødelighed kun sås blandt de børn, der havde fået DTP-vaccine efter HTMV. Det at HTMV blev givet tidligt ved 4-5 måneders alderen forårsagede, at de fleste børn fik DTP efter HTMV, og det var det, der havde forårsaget den høje pigedødelighed (Aaby et al. Lancet 2003). At kunne reanalysere data og finde så klar en bekræftelse på en negativ effekt af DTP-vaccine blandt piger er en meget stærk epidemiologisk observation, der kraftigt understøtter kausalitet.