

Highlights i 2016 (dansk version)

Mod et paradigmeskifte: Prediktionerne bekræftes

CVIVA's vej mod et paradigmeskifte for vacciner består af to indbyrdes forbundne processer: 1) dokumentere konsistente modsætninger i det gamle paradigme (vacciner har kun specifikke effekter) og 2), identifikation af principperne for det nye paradigme (vacciner har vigtige ikke-specifikke effekter (NSEs) udover deres specifikke effekter).

Vi har nu samlet en lang række modsætninger, og med offentliggørelsen af WHO's review af NSEs af BCG, mæslinge-vaccine, og difteri-tetanus-pertussis (DTP) vaccine i 2016 fik vi officiel anerkendelse af, at vacciner har effekter på dødeligheden, der ikke kan forklares ved deres specifikke virkninger (Higgins, BMJ 2016).

Med hensyn til principperne for det nye paradigme, har vi formuleret ti principper (Tabel 1). Fire var med os fra før CVIVA start: levende vacciner har gavnlige NSEs, ikke-levende vacciner har negative NSEs, NSEs er stærkest hos piger, og ses stærkest så længe en vaccine er den seneste modtagne vaccine. De øvrige seks principper er resultatet af CVIVA's første år.

Det er fascinerende, at vi bliver bedre og bedre til at lave forudsigelser. Som anført af Lakatos sker fremskridt inden for videnskab, når teorier gør overraskende forudsigelser, der kan bekræftes. Nogle eksempler:

1. Ikke-levende vacciner forbundet med øget pigedødelighed

I 2005 formulerede vi hypotesen at den ikke-levende DTP-vaccine er forbundet med øget dødelighed hos piger. I 2016 gennemførte vi en meta-analyse. Samlet set var DTP forbundet med en 2,54 (95% CI 1,68-3,86) gange højere dødelighed blandt piger (men havde ingen effekt blandt drenge). Hvis noget var effekten stærkere i de studier, der var blevet udført efter hypotesen blev formuleret (3,53 (1.86-6.67)) (*Aaby, Trans Roy Soc Trop Med 2016*).

Baseret på vores observationer om ikke-levende vacciner forudsagde CVIVA, at en ny ikke-levende malaria-vaccine, RTS, S, som var delvist beskyttende mod klinisk malaria, ville være forbundet med øget pigedødelighed. I 2016 bekræftede vi, at RTS, S var forbundet med 2-fold højere dødelighed for piger, mens den ikke gjorde nogen forskel for drenge (*Klein, mBio 2016*). WHO udså lanceringen af RTS, S indtil der er lavet studier af dens sikkerhed.

2. Kopper og BCG vaccine forbundet med lavere dødelighed blandt danskere

De levende kopper og BCG vacciner anvendes ikke længere i Danmark, men vi har foretaget en historisk undersøgelse af årgang 1965-1976, der oplevede udfasningen, for at teste a priori hypotesen, at vaccination ville reducere dødeligheden af naturlige dødsårsager. Som forudsagt havde de, der blev vaccinerede lige før udfasning 46% (19% -64%) lavere dødelighed end de, der ikke blev vaccineret (*Rieckmann, Int J Epidemiol 2016*).

De ovenstående eksempler illustrerer, hvordan vores teorier kan lede til vigtige forudsigelser og producere nye observationer, som er usandsynlige i henhold til det nuværende paradigme.

Støtte fra immunologien: Via to interagerende typer eksperimenter har vi identificeret en BCG signatur. 1. I en etableret sepsis model i nyfødte mus, var BCG associeret med en reduktion i dødeligheden på 50%. Vi identificerede en hurtig stigning i produktionen af neutrofile lymfocytter efter BCG. 2. Vi identificerede de samme BCG signaler i nyfødte børn, nemlig en systembiologisk signatur centreret omkring øgede neutrofile lymfocytter. Da disse celler er afgørende for beskyttelse mod infektion, giver dette en sandsynlig mekanistisk forklaring på BCGs gavnlige NSEs.

Blandt frivillige forsøgspersoner gav en BCG vaccine 4 uger før gul feber vaccination anledning til en lavere mængde gul feber virus i blodet. Dette er det første humane in vivo experiment, der viser, at BCG-vaccinen effektivt påvirker forløbet af en efterfølgende møde med et helt uafhængigt patogen.