

کارایی و ایمنی واکسن روتاویروس در کودکان زیر ۵ سال، مرور سیستماتیک و متآنالیز

دکتر ساره شاکریان رستمی^۱، دکتر مازیار مرادی لاکه^۲، دکتر عبدالرضا استقامتی^۳، محمد رضا مبینی زاده^۴،
فرهاد شکرانه^۵، سعیده باباشاهی^۴، دکتر محسن یعقوبی^۶

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: عفونت روتاویروسی عامل بسیاری از گاستروانتریت‌های حاد در بین کودکان زیر ۵ سال در کشورهایی است که برنامه‌ی معمول واکسیناسیون روتاویروس را اجرا نکردند. هدف این مطالعه، مرور سیستماتیک شواهد موجود در زمینه‌ی کارایی و ایمنی دو واکسن روتاتک و روتاریکس می‌باشد.

روش‌ها: یک مرور نظام‌مند بین کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده و مطالعات تجربی بر روی کودکان زیر ۵ سال جمعیت عمومی انجام شده است. پایگاه‌های اطلاعاتی پزشکی Medline، Ovid، Cochrane proquest، Scopus، DARE، HTA و NHSEED جستجو گردیدند. هتروژنیسیته مطالعات با انجام متآنالیز ارزیابی شد. به منظور برآورد تجمیعی کارایی واکسن روتاویروس (روتاریکس® و روتاتک®) از مدل تصادفی استفاده شده است و سوگرایی انتشار نیز با آزمون‌های Egger و Begg ارزیابی شد.

یافته‌ها: ۱۲ مطالعه مطابق با معیارهای ورود جهت تحلیل نهایی به دست آمد. برآورد ترکیبی کارایی برای تمام پیامدها برای روتاتک و روتاریکس به ترتیب ۰/۷۰ (CI: ۰/۶۵-۰/۸۵) و ۰/۸۰ (CI: ۰/۶۸-۰/۸۷) درصد محاسبه گردید. نسبت خطر محاسبه شده‌ی عوارض در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بین ۰/۸۳-۱/۲۰ قرار داشت.

نتیجه‌گیری: واکسیناسیون روتاویروس سبب پیشگیری قابل توجهی از موارد حاد و غیر حاد اسهال روتاویروسی در کودکان می‌شود و می‌تواند بار قابل انتساب به بیماری را کاهش دهد. انجام مطالعات هزینه-اثربخشی برای اجرای برنامه‌ی معمول واکسیناسیون روتاویروس در ایران ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: واکسن روتاویروس، اسهال، کودکان، مرور سیستماتیک، متآنالیز

ارجاع: شاکریان رستمی ساره، مرادی لاکه مازیار، استقامتی عبدالرضا، مبینی زاده محمد رضا، شکرانه فرهاد، باباشاهی سعیده، یعقوبی محسن. **کارایی و ایمنی**

واکسن روتاویروس در کودکان زیر ۵ سال، مرور سیستماتیک و متآنالیز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۳): ۱۶۰۵-۱۶۲۲

احاطه می‌کنند. تا زمان انجام مطالعه، ۷ سروتیپ G از گروه A انسانی توسط مطالعات ختنی سازی تعیین شده است که ۴ سروتیپ (G1-G4) انتشار عمده‌ای دارند. مطالعات اخیر نشان داده است که برخی سروتیپ‌ها در

مقدمه

روتاویروس‌ها، ویروس‌های بیست وجهی و بدون پوشینه و متعلق به خانواده‌ی رتوویریده و شامل سه لایه‌ی پروتئینی هستند که ۱۱ قطعه RNA دو رشته‌ای را

۱- استادیار. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی آموزش پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- دانشیار، گروه کودکان، مرکز آموزشی-درمانی شهید اکبر آبادی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- اداره‌ی ارزیابی فناوری سلامت، دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه‌ی سلامت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

۵- مرکز تحقیقات مدل‌سازی در سلامت، پژوهشکده‌ی آینده‌پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۶- دفتر مدیریت دانش بالینی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

مناطق خاصی از جهان شایع تر هستند (۱).

روتاویروس با میزان بالایی در مدفوع کودکان مبتلا وجود دارد و این سبب افزایش انتقال از طریق مدفوعی - دهانی می شود، اما انتقال از روش های دیگر مانند تماس نزدیک اشخاص و از طریق وسایل و حتی از طریق تنفسی نیز گزارش گردیده است. طیف بیماری ایجاد شده توسط این ویروس از بیماری بسیار ملایم با اسهال آبکی تا اسهال شدید با از دست رفتن آب و الکترولیت های بدن همراه با شوک و مرگ می باشد (۲).

به گزارش سازمان جهانی بهداشت، اسهال مسؤل ۱۱ درصد از کل مرگ های کودکان زیر ۵ سال را شامل می شود. در سال ۲۰۰۸، روتاویروس مسؤل ۴۵۳۰۰۰ مورد مرگ و ۲/۴ میلیون از موارد بستری ناشی از اسهال های شدید در سراسر دنیا را سبب گردیده است که بیشترین میزان مرگ توسط ویروس در کشور هندوستان با ۹۸۶۲۱ مورد بوده است (۳-۲).

مطالعه ای مروری انجام شده در منطقه ای مدیترانه ای شرقی توسط Khoury و همکاران، میزان برآورد کلی اپیزود بیماری روتاویروسی را ۴۲ درصد (از ۱۶ تا ۶۱) گزارش نمود. مطالعات گسترده در دنیا نشان داد که به طور تقریبی تمام کودکان تا ۵ سالگی به این ویروس مبتلا می شوند که ۱۱۱ میلیون اپیزود آن در منزل درمان می شوند که با توجه به بار اقتصادی غیر مستقیم آن حایز اهمیت است (۳). جدیدترین آمار حاصل از مطالعه ای مروری انجام شده در ایران، حاکی از مثبت بودن نمونه های اسهالی برای روتاویروس در بیشتر از ۴۰ درصد (۰/۴۸-۰/۳۰ CI: ۹۵ درصد) موارد بستری بیمارستانی ناشی از گاستروانتریت حاد برآورد گردیده است (۴).

دلایل متعددی وجود دارد که چرا ایمن سازی کودکان به عنوان یک مداخله ای اولیه ای سلامت عمومی، برای پیشگیری اولیه ای بیماری روتاویروسی اولین بار در ایالات متحده ای امریکا مورد توجه قرار گرفت و اجرا گردید: ابتدا میزان های مشابه بروز بیماری در کشورهای صنعتی و کمتر توسعه یافته نشان داد که فراهم کردن آب تمیز و ارتقای بهداشت، سبب کاهش بروز بیماری در کشورهای توسعه یافته نگردید. دلیل دوم این که با وجود استفاده از درمان های رایج توصیه شده توسط متخصصان آکادمی کودکان امریکا، مانند رهدریشن جهت درمان اسهال و توصیه های دیگر، تنها ۱۶ درصد کاهش در میزان بستری ناشی از بیماری در طول سال های ۹۲-۱۹۷۹ گزارش گردید. دلیل سوم این که مطالعات نشان دادند با وجود این که ابتلای اولیه به عفونت، سبب محافظت از ابتلا به فرم شدید بعدی خواهد شد، اما موارد ابتلای متوسط و یا اشکال بدون علامت همچنان اتفاق خواهد افتاد. بنابراین، ایمن سازی در اوایل زندگی، از ابتلا به فرم های شدید اسهال و عواقب بعدی مانند کم آبی شدید، میزان های بستری و مرگ پیشگیری خواهد نمود (۶-۵).

با توجه به دلایل ذکر شده، تحقیق و عمل جهت تولید واکسن های ایمن و کارا در میانه ای سال ۱۹۷۰ آغاز گردید و واکسن تترا والانت به نام Rotashield (Rhesus rotavirus tetravalent) تولید و کدگذاری گردید. در سال ۱۹۹۰ Rotashield در طی ۹ ماه از شروع برنامه ای واکسیناسیون، به دلیل ایجاد عارضه ای انواژیناسیون در بین یک میلیون کودک، از سیستم ایمن سازی حذف گردید. چند سال بعد، دو واکسن دیگر به نام های روتاریکس و روتاتک تولید

شدید بیماری در کشورهای آمریکا، اروپا و آمریکای لاتین ۸۹/۱ درصد (۹۴/۶-۷۷/۹ درصد) برآورد گردید (۹).

لازم به ذکر است، واکسن روتاویروس در بیش از ۱۰۰ کشور دنیا مورد تأیید قرار گرفته است و از این بین، بیش از ۵۰ کشور در حال حاضر این واکسن را در برنامه‌ی ایمن‌سازی همگانی خود قرار دادند. کشورهای آمریکا، برزیل، پاناما، نیکاراگوئه، مکزیک، استرالیا، آلمان، بلژیک، اتریش، لهستان، بولیوی و بحرین از این دست می‌باشند (۹). در بسیاری از کشورها نیز مطالعات هزینه-اثربخشی برای این کار در حال انجام است.

مطالعه‌ی حاضر با هدف مرور سیستماتیک شواهد موجود در زمینه‌ی کارایی (Efficacy) و ایمنی واکسن‌های روتاتک و روتاریکس به دلیل تأثیر مشخص هر واکسن بر سوش‌های خاص، در پیشگیری از بیماری ناشی از ویروس در جمعیت عمومی کودکان زیر پنج سال و دستیابی به بهترین برآورد از کارایی برای هر واکسن (Vaccine efficacy)، به طور مجزا با هدف انجام ارزشیابی اقتصادی واکسن در کشور در جهت تعیین سیاست‌گذاری بخش سلامت طراحی و انجام گردید.

روش‌ها

این مطالعه به روش مرور سیستماتیک متون و متآنالیز شامل مراحل زیر بود:

مشخص کردن مطالعات (Study identification)

به منظور تعیین مطالعات مداخله‌ای کارایی و ایمنی دو واکسن روتاتک و روتاریکس، پایگاه‌های اطلاعاتی پزشکی به شرح زیر مورد جستجو قرار گرفتند.

شدند که در سال‌های ۲۰۰۶ و ۲۰۰۸ توسط FDA (Food and Drug Administration)، پس از انجام کارآزمایی‌های بالینی و اثبات ایمنی و کارایی در اروپا، آمریکای لاتین، آمریکای شمالی، کدگذاری گردیدند (۷-۶، ۲).

واکسن مونو والانت روتاریکس در دو دوز توصیه می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در آمریکای لاتین، کارایی واکسن بر علیه گاستروانتریت روتاویروسی ۸۵-۷۰ درصد و محافظت آن بر علیه موارد شدید بیماری ۹۳-۸۵ درصد نشان داده شد. محافظت ایجاد شده بیشتر بر علیه سوش‌های G۹، G۴، G۳ و G۱ بوده است. روتاتک، واکسن پنتا والانت است که در سه دوز به صورت خوراکی تهیه و توصیه شده است. در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در ایالات متحده‌ی آمریکا و فنلاند، کارایی واکسن بر علیه گاستروانتریت روتاویروسی ۷۴ درصد و محافظت آن بر علیه موارد شدید بیماری، ۹۸ درصد نشان داده شده است. کارایی بر علیه تمام سوش‌های G۱-۴ و G۹ وجود داشت. انجام دوره‌ی کامل واکسیناسیون، سبب کاهش میزان بستری در کودکان تا ۲ سالگی می‌گردد. در تریال‌های انجام شده در بررسی واکسن از جنبه‌های ایمنی، عوارض جانبی خاصی دیده نشد و هیچ ارتباطی با انواژیناسیون در بررسی این دو واکسن مشاهده نگردید (۸-۶، ۳-۲).

مطالعه‌ی مروری انجام شده برای اثربخشی (Effectiveness) واکسن برای پیشگیری از مرگ و موارد بسیار شدید بیماری توسط Munos و همکاران ۷۴ درصد (۰/۳۵-۰/۹۰ CI: ۹۵ درصد) در کشور نیکاراگوئه برآورد گردید. همچنین در این مطالعه، کارایی (Efficacy) واکسن در پیشگیری از موارد

معیارهای ورود و خروج مقالات

تمام مطالعات (RCT یا Randomised control trial) کارآزمایی کنترل شده‌ی تصادفی و نیمه مداخله‌ای (Quasi-RCT) که تحت پیگیری قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. افراد مورد مطالعه، کودکان کمتر از ۵ سال از جمعیت عمومی (General population) بودند. انواع مداخلات شامل دو نوع واکسن روتاتک (Rotateq) و روتاریکس (Rotarix) بود و برای گروه شاهد نیز دارونما، هیچ چیز یا واکسن بدون ارتباط در نظر گرفته شد. همچنین در بررسی معیارهای خروج، تمامی مطالعات شیوع، مورد-شاهدی، ایمونونیسیتی، تریال‌های مقایسه‌ی دو واکسن متفاوت، مطالعات قبل و بعد و تریال‌های دارای شاهد‌های تاریخی از لیست بررسی خارج گردیدند.

ارزیابی پیامد

پیامدها از جنبه‌ی شدت بیماری (هر شدتی، شدید) طبق معیارهای Ruuska و Vesikari بررسی گردیدند (۱۰). این معیارها، سیستم امتیازدهی شدت بالینی بیماری در عفونت روتاویروسی است که برای سنجش پیامدها، در کارآزمایی‌های بالینی استفاده می‌شود و شامل ۷ معیار (اسهال، استفراغ، کم آبی، تب، دوره‌ی اسهال و دوره‌ی استفراغ) و یک معیار تکمیلی، شرایط درمانی است. امتیازها برای نشان دادن شدت بیماری از صفر تا ۲۰ متغیر است. امتیاز بالای ۱۰ (≤ 11) نشان دهنده‌ی بیماری شدید ناشی از ویروس است (۱۰). به دلیل اهمیت ایمنی مداخله، تعدادی از عوارض مهم ناشی از اجرای برنامه‌ی واکسیناسیون مانند انواژیناسیون، اختلالات گاستروانتریتی و تب و لرز مورد بررسی قرار گرفت

۱- Medline via Pubmed

۲- Medline via ovid

۳- Cochran & EBM Review

۴- Proquest

۵- Clinical trial

۶- NHS و DARE, HTA

۷- Scopus

این پایگاه‌ها از اولین زمان دسترسی تا پایان آپریل ۲۰۱۱ مورد بررسی قرار گرفتند و با توجه به دلایل پیش گفته، محدود به مطالعاتی گردیدند که دو واکسن روتاتک و روتاریکس را مورد بررسی قرار دادند. به منظور تکمیل بررسی، جستجوی Sigle & disserted abstract برای مطالعات علمی منتشر نشده انجام شد. منابع مقالات نیز مورد بررسی قرار گرفتند. به دلیل عدم دسترسی به پایگاه Embase به عنوان یک منبع جستجوی مقالات تریال، این پایگاه مورد بررسی قرار نگرفت.

استراتژی (راهبرد) جستجو

به منظور جستجوی پایگاه‌های مورد نظر، از استراتژی جستجوی حساسی برای مقالات کارآزمایی بالینی کنترل شده‌ی تصادفی، جهت ترکیب کلید واژه‌های جستجو استفاده شد. از ترکیب واژه‌های متنی زیر جهت تدوین استراتژی جستجو در پایگاه‌های مورد نظر استفاده گردید:

Rotavirus, rotavirus infections, Diarrhea, Infant, Newborn, Child, Preschool, Rotavirus vaccines, Randomized controlled trial, Rotavirus vaccines, Rotateq or rv5 or rrv or rrv?tv or mmu, or rotarix or rix4414, Efficacy or effective, Odds or risk ratio or relative, Controlled clinical trial, placebo.

و نسبت خطر ایجاد عوارض در گروه مورد نسبت به گروه شاهد محاسبه گردید.

استخراج داده‌ها

ابتدا فرم استخراج داده‌ها بر مبنای مطالعات مروری پیشین و اطلاعات مورد نظر با توجه به اهداف مطالعه‌ی حاضر تهیه و پس از ارزیابی و بررسی، فرم نهایی تهیه گردید. سپس داده‌ها از متن کامل مقالات انتخابی، استخراج گردید و پس از انجام عملیات مرتبط جهت تحلیل مورد نظر بر روی آن، وارد نرم‌افزار Stata گردید. تحلیل نهایی برای دو واکسن برای پیامدهای تعریف شده، به تفکیک، انجام گردید. داده‌های استخراج شده شامل سال انتشار، سال انجام مطالعه، مکان جغرافیایی مطالعه، نوع طراحی مطالعه، تعداد کل افراد در مطالعه، تعداد بیماران در هر گروه، محدوده‌ی سنی، نوع واکسن و کنترل، زمان‌های تزریق واکسن، همزمانی تزریق با واکسن‌های دیگر، طول دوره‌ی پیگیری، تعداد دوزها، مرحله‌ی انجام مطالعه، شاخص ذکر شده در ارزیابی پیامدهایی مانند نسبت خطر و یا نسبت شاناس از مطالعات استخراج گردید.

کیفیت روش شناسی مطالعات

به منظور تعیین کیفیت مطالعات ورودی در آنالیز، از چک لیست CASP (Critical appraisal skills programme) (۱۱) با تمرکز بر سؤالات مطالعات کارآزمایی تصادفی شده، موارد زیر مورد بررسی قرار گرفتند: «آیا طراحی صحیح مطالعه با توجه به سؤال پژوهش به خوبی انجام گردیده است؟». در بررسی تورش‌های تصادفی‌سازی سؤالات از جنبه‌های شیوه‌ی تخصیص واکسیناسیون (Vaccine assignment)، رعایت کورسازی (Blinding) در تجویز واکسن و دارونما،

نحوه و مدت زمان پیگیری مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت، «آیا بیماری ناشی از ویروس به درستی طبق معیارهای تشخیص مطالعه تعیین شده است؟». در ضمن، تورش انتشار مطالعات، توسط Egger regression و با آزمون‌های Funnel-plot و asymmetry و Begg adjusted rank correlation ارزیابی شد. هتروژنیتی مطالعات نیز توسط آزمون χ^2 در دستور متا Forest-plot بررسی گردید. به دلیل هتروژنیتی بالا از مدل تصادفی جهت تحلیل استفاده گردید.

آنالیز

تحلیل آماری، به وسیله‌ی نرم‌افزار Stata نسخه‌ی ۸/۲ (۲۰۰۳، Stata Corp, College Station, Tx) انجام شد. قبل از ورود داده‌ها به نرم‌افزار و انجام آنالیز، ورودی‌ها آماده‌سازی شدند. با توجه به این که شاخص به دست آمده در بررسی مطالعات نسبت خطر (RR یا Relative risk) بود، اثر حفاظتی واکسن از فرمول $1-RR$ محاسبه گردید.

برای انجام متاآنالیز، لگاریتم طبیعی آن‌ها محاسبه شده و تجزیه و تحلیل بر روی آن‌ها صورت گرفته است:

$$\ln(RR) = ((E + D - / E - D +) / (E + D + + E + D -))$$

$$\text{var}(RR)$$

$$SE(\ln RR) = \text{var}(\ln RR) \cdot 0.5$$

$$E + D + = \text{موارد بیماری در گروه مواجهه}$$

$$E + D - = \text{موارد عدم بیماری در گروه مواجهه}$$

$$E - D + = \text{موارد بیماری در گروه بدون مواجهه}$$

$$E + D - = \text{موارد عدم بیماری در گروه بدون مواجهه}$$

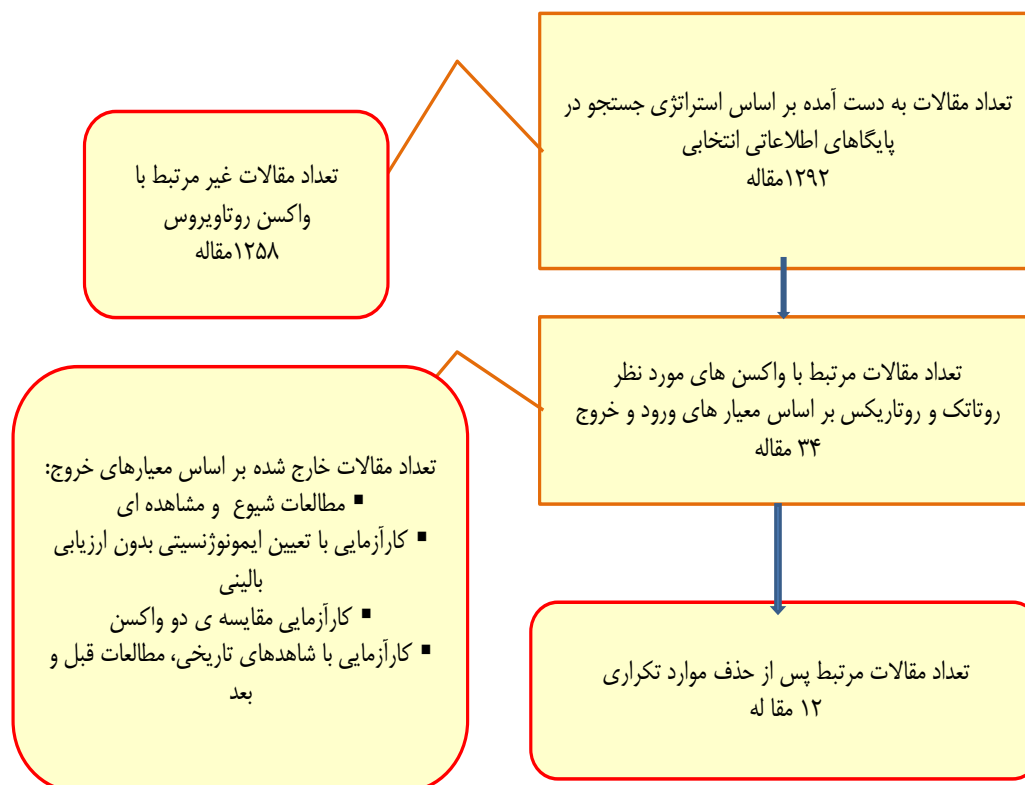
مواجهه.

یافته‌ها

نتایج بازیابی حاصل از راهبرد جستجو در پایگاه‌های انتخابی شامل موارد زیر است: {TC ۳ - ۴: نتایج بازیابی "C/I /f". تعداد ۱۳۱ نتیجه، حاصل جستجوی Medline از طریق Ovid SP، که ۵ مقاله نیز از طریق روزآمدهای ارسال شده به شکل متن کامل به این تعداد افزوده شدند. ۱۶۲ مطالعه از طریق Proquest و ۴۳ مطالعه نیز از طریق جستجوی سایر منابع متون خاکستری و ۶۶۲ مطالعه از جستجوی Scopus حاصل شد. ۳۵ مورد هم نتیجه‌ی جستجوی مطالعات ثانویه با

رابط Ovid SP و ۵۴ مطالعه‌ی ثانویه از Pubmed بود. جستجوی Meta register، Trial search و رابط بین‌المللی WHO (World health organization) نیز به ترتیب ۸۳، ۸۲ و ۳۵ نتیجه در پی داشت (شکل ۱).

مشخصات مطالعات نهایی برای تحلیل که حاصل راهبرد جستجو در پایگاه‌های پیش‌گفته بود، توسط دو مرورگر مورد بررسی قرار گرفت. کیفیت مطالعات نهایی که وارد آنالیز گردیدند، طبق معیارهای شرح داده شده در روش کار رعایت گردید (جدول ۱).



شکل ۱. تعداد مقالات کل و نهایی به دست آمده با استراتژی جستجوی معین

جدول ۱. مشخصات مطالعات نهایی برای تحلیل، برگرفته از راهبرد جستجو در پایگاه‌های انتخابی در سال مرجع

منبع	زمان انجام مطالعه (میلادی)	مکان مطالعه	نوع مداخله	نوع کنترل	کورسازی	تعداد دوزها	دوره‌ی پیگیری	همزمانی تزریق با واکسن‌های دیگر
Ruiz-Palacios و همکاران (۱۲)	۲۰۰۱-۲۰۰۳	مکزیکو	Rotarix	دارونما	دو طرفه	۲	۲ سال	OPV
Armah و همکاران (۱۳)	۲۰۰۷-۲۰۰۹	غنا، کنیا، مالی	Rotarix (rix4414)	محصولات لئوفیلز	دو طرفه	۳	۱/۵ سال	OPV
Phua و همکاران (۱۴)	۲۰۰۳-۲۰۰۵	هنگ کنگ، سنگاپور، تایوان	Rotarix	دارونما	دو طرفه	۲	۲ سال	IVP, DTP
Block و همکاران (۱۵)	۲۰۰۲-۲۰۰۴	ایالات متحده آمریکا و فنلاند	WC3	دارونما	دو طرفه	۳	۴۲ روز	
Vesikari و همکاران (۱۶)	۲۰۰۱-۲۰۰۴	۱۱ کشور	WC3	دارونما	دو طرفه	۳	۱ سال	DTP
Vesikari و همکاران (۱۷)	۲۰۰۱-۲۰۰۳	فنلاند	Rotateq	دارونما	دو طرفه	۳	۱ سال	
Zaman و همکاران (۱۸)	۲۰۰۷-۲۰۰۹	بنگلادش و ویتنام	WC3	دارونما	دو طرفه	۳	۱/۳ سال	OPV
Vesikari و همکاران (۱۹)	۲۰۰۴-۲۰۰۵	۶ کشور اروپایی	Rotarix	دارونما	دو طرفه	۲	۱۷ ماه	DTP
Ruiz-Palacios و همکاران (۲۰)	۲۰۰۳-۲۰۰۴	آرژانتین، برزیل، شیلی، کلمبیا، جمهوری دومینیکن، هندوراس، مکزیک، نیکاراگوئه، پاناما، پرو، ونزوئلا، فنلاند	Rotarix	دارونما	دو طرفه	۲	۱۰ ماه	OPV
Araujo و همکاران (۲۱)	۲۰۰۱-۲۰۰۲	برزیل، مکزیک	Rotarix (rix4414)	دارونما (rix4414 بدون محتوای ویروسی)	دو طرفه	۲	۱۵ روز	DTP, OPV
Vesikari و همکاران (۲۲)	۲۰۰۱-۲۰۰۵	فنلاند	Rotateq	دارونما	دو طرفه	□	۱۴ روز	DTP
Linhares و همکاران (۲۳)	۲۰۰۳-۲۰۰۵	آمریکای لاتین	RIX4414	دارونما	دو طرفه	□	۲ سال	DTP

DTP: Diphtheria-tetanus toxoids-pertussis; OPV: Oral polio vaccine; IPV: Inactivated polio vaccine

یافته‌ها و نتایج حاصل از مرور سیستماتیک متون، برای آن دسته از پیامدهایی که اطلاعات آن در نتایج حاصل از جستجوی متون یافت گردید و برای تحلیل آن متاآنالیز انجام شد، به شرح زیر بود:
پیامدهای مربوط شامل:

۱. موارد بیماری ناشی از روتاویروس با هر شدتی
۲. موارد شدید بیماری ناشی از روتاویروس (Vesikari score ≥ 11).

از مجموع مطالعات، ۱۲ مقاله‌ی به دست آمده در جستجوی منابع در ارزیابی کیفی و مطابق با معیارهای ورود، تحت آنالیز قرار گرفتند (۲۳-۱۲). مطالعات به طور کلی دارای کیفیت خوب بودند و در تمام مطالعات، کورسازی دو طرفه و تخصیص تصادفی رعایت گردید (جدول ۱). موارد بیماری بر اساس معیارهای مستند ذکر شده در روش کار تعیین شدند. کل جمعیت تحت مطالعه شامل ۱۲۱۱۲۸ کودک که ۵۲۹۲۵ نفر در کارآزمایی با واکسن

روتاریکس و ۴۸۲۰۲ نفر در مطالعه‌ی کارآزمایی با واکسن روتاتک شرکت داشتند. این جمعیت کودکان به مدت حداقل ۳ هفته و حداکثر ۳ سال تحت پیگیری قرار گرفتند. تمام شرکت کنندگان از کودکان زیر ۵ سال از جمعیت عمومی بودند. واکسیناسیون در سنین ۱۲-۶ هفتگی و در همزمانی با واکسن‌های سه گانه و یا فلج اطفال انجام گردید. نتایج متاآنالیز انجام شده برای پیامدهای مربوط، برای هر واکسن به شرح زیر آمد:

نتایج تحلیل کارایی واکسن روتاریکس

مشخصات مطالعاتی که برای واکسن روتاریکس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند، در جدول ۲ آمده است. میزان کارایی واکسن برای پیشگیری موارد بیماری با هر شدتی از ۹۹/۵-۵۰ درصد متغیر بوده است. از تعداد ۷ مطالعه‌ای که تحت آنالیز قرار گرفتند، اکثر مطالعات (۵ مطالعه از ۷ مطالعه) دارای کارایی بیشتر از ۸۰ درصد بودند. بیشترین عدم

جدول ۲. مشخصات مطالعات با نتایج حاصل از کارایی واکسن روتاریکس برای پیامد «هر شدتی» و «شدید»

منبع	کل جمعیت تحت مطالعه	تعداد کان در گروه مورد	تعداد کودکان در گروه شاهد	موارد بیماری ناشی از روتاویروس برای تمام پیامدها		موارد بیماری ناشی از روتاویروس پیامد شدید ≥ 11 Vesikari score			
				موارد بیماری در گروه مورد	خطای معیار لگاریتم طبیعی نسبت خطر	موارد بیماری در گروه شاهد	خطای معیار لگاریتم طبیعی نسبت خطر		
Ruiz-Palacios و همکاران (۱۲)	۱۸۹۹	۱۴۱۵	۴۸۴	۷	۱۲	۰/۱۰۱	۱	۷	۰/۵۶
Armah و همکاران (۱۳)	۵۱۹۷	۲۶۱۱	۲۵۸۶	۱۶۷	۳۳۳	۰/۰۰۴	۷۹	۱۲۹	۰/۰۱
Araujo و همکاران (۲۰)	۳۱۷/۵	۲۴۳	۷۴/۵	۴۴	۲۴	۰/۰۲۵	۲۲	۱۹	۰/۰۴
Ruiz-Palacios و همکاران (۲۱)	۱۷۸۶۷	۹۰۰۹	۸۸۵۸	۱۷۱۷	۱۴۴	۰/۰۰۳	۱۲	۷۷	۰/۰۵
Linhares و همکاران (۲۳)	۱۴۲۸۶	۷۲۰۵	۷۰۸۱	۵۴	۲۸۸	۰/۰۱۱	۳۲	۱۶۱	۰/۰۲
Phua و همکاران (۱۴)	۱۰۵۱۹	۵۲۶۳	۵۲۵۶	۴	۸۴	۰/۱۳۱	۲	۵۱	۰/۲۶
Vesikari و همکاران (۱۶)	۳۸۷۴	۲۵۷۲	۱۳۰۲	۸۵	۲۰۴	۰/۰۰۸	۲۴	۱۲۷	۰/۰۲

ناشی از روتاویروس ($Vesikar\ score > 11$)، تحت آنالیز قرار گرفتند، اکثر مطالعات (۴ مطالعه) دارای میزان کارایی بیشتر از ۹۹/۵ درصد بودند. بیشترین عدم تجانس در مطالعه‌ی Araujo و همکاران در برزیل، با میزان کارایی ۶۵ درصد دیده شد (۲۱). در مدل تصادفی، برآورد نهایی اثر حفاظتی واکسن برای موارد بیماری شدید ۹۰ درصد ($95\ CI: 0/85-0/93$) (شکل ۳).

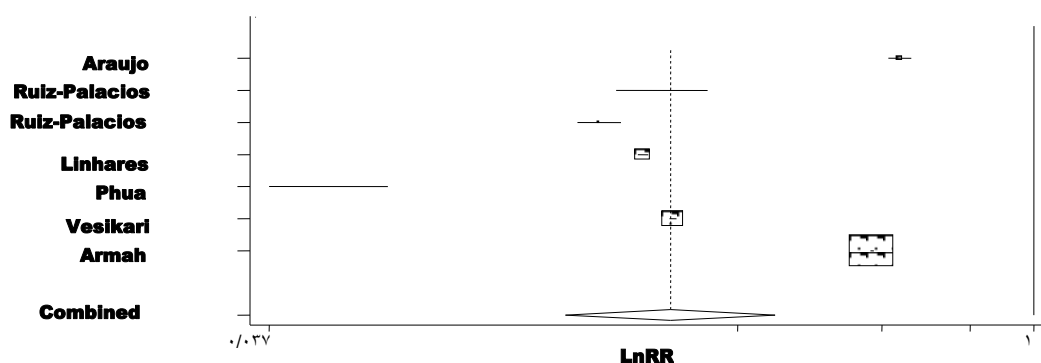
نتایج تحلیل کارایی واکسن روتا

مشخصات مطالعاتی که در تجزیه و تحلیل قرار گرفتند، در جدول ۳ آمده است. میزان کارایی واکسن برای پیشگیری موارد بیماری با هر شدتی، از

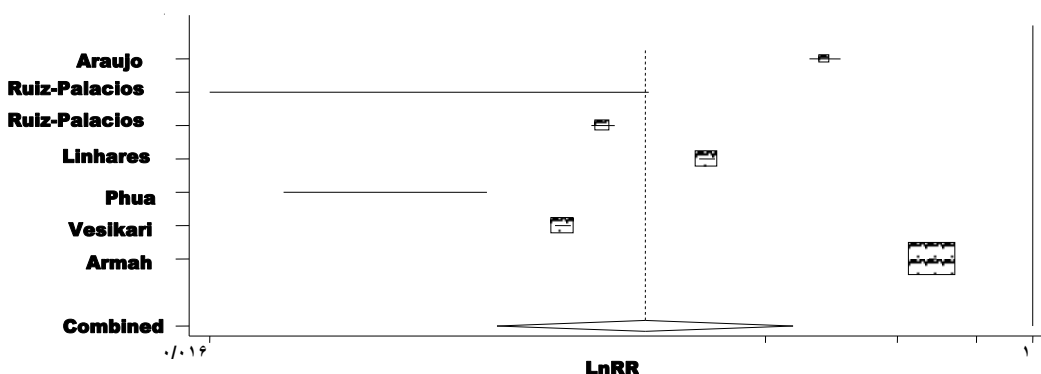
تجانس در مطالعه‌ی Armah و همکاران (۱۳) با اثر حفاظتی ۵۰ درصد و مطالعه‌ی Phua و همکاران با کارایی ۹۹/۵ درصد دیده شد (۱۴).

در مدل تصادفی، برآورد نهایی اثر حفاظتی ۸۰ درصد ($95\ CI: 0/68-0/87$) به دست آمد. نمودار انباشت مطالعات و وزن هر مطالعه، در شکل ۲ برای تمام شدت‌های بیماری نشان داده شد. در بررسی سوگرایی انتشار (Puplication bias)، نتایج حاصل از آزمون‌های Egger و Begg به ترتیب با $P = 0/800$ و $P = 0/300$ ، بیانگر عدم سوگرایی انتشار در این مطالعات است.

از تعداد ۷ مطالعه‌ای که برای موارد بیماری شدید



شکل ۲. تفاوت خطای معیار میانگین مطالعات و میزان شاخص ترکیبی مطالعات «واکسن روتاویکس برای تمام پیامدها (هر شدتی)»



شکل ۳. تفاوت خطای معیار میانگین مطالعات و میزان شاخص ترکیبی مطالعات «واکسن روتاویکس برای موارد شدید بیماری»

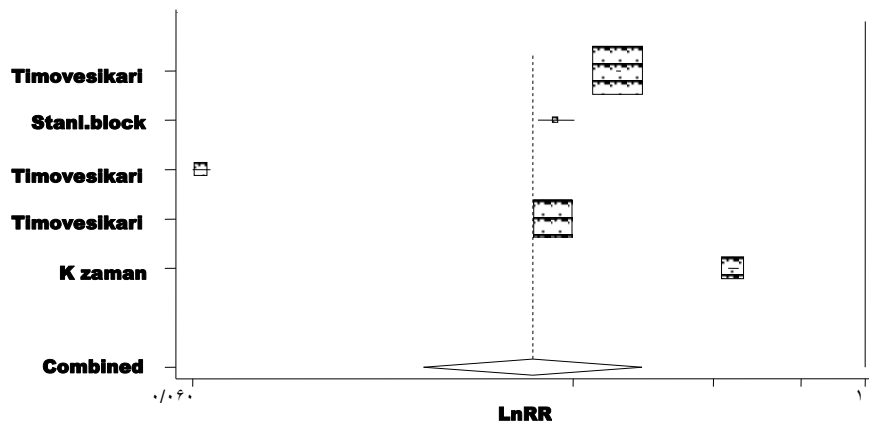
جدول ۳. مشخصات مطالعات با نتایج حاصل از کارایی واکسن روتاتک برای پیامد «هر شدتی» و «شدید»

منبع	موارد بیماری ناشی از روتاویروس برای تمام پیامدها						موارد بیماری ناشی از روتاویروس برای پیامد شدید ≥ 11 Vesikari score					
	کل جمعیت تحت مطالعه	تعداد کودکان در گروه شاهد	تعداد کودکان در گروه شاهد	تعداد کودکان در گروه مورد	خطای معیار لگاریتم طبیعی نسبت خطر	کل جمعیت تحت مطالعه	تعداد کودکان در گروه شاهد	تعداد کودکان در گروه شاهد	تعداد کودکان در گروه مورد	خطای معیار لگاریتم طبیعی نسبت خطر	موارد بیماری در گروه شاهد	موارد بیماری در گروه مورد
Vesikari و همکاران (۱۲)	۴۵۴۶	۲۲۰۰	۲۳۴۶	۲۲۰۰	۰/۰۱	۴۵۴۶	۲۳۴۶	۲۲۰۰	۰/۰۱	۶۱	۷	
Block و همکاران (۱۵)	۴۲۵	۲۱۳	۲۱۱	۲۱۳	۰/۰۴	۴۲۵	۲۱۱	۲۱۳	۰/۰۴	۲۶	۵	
Vesikari و همکاران (۱۹)	۳۴۴۰۷	۱۷۲۰۴	۱۷۲۰۴	۱۷۲۰۴	۰/۰۲	۳۴۴۰۷	۱۷۲۰۴	۱۷۲۰۴	۰/۰۲	۲۴۲	۱۵	
Vesikari و همکاران (۱۷)	۲۲۵۶	۱۱۰۴	۱۱۵۲	۸۲	۰/۰۱	۱۵۶۹	۱۱۵۲	۸۲	۰/۰۱	۱۷	۳	
Zaman و همکاران (۱۸)	۲۳۲۹	۱۱۸۶	۱۱۴۳	۶۵	۰/۰۱	۲۳۲۹	۱۱۴۳	۶۵	۰/۰۱	۷۱	۳۸	

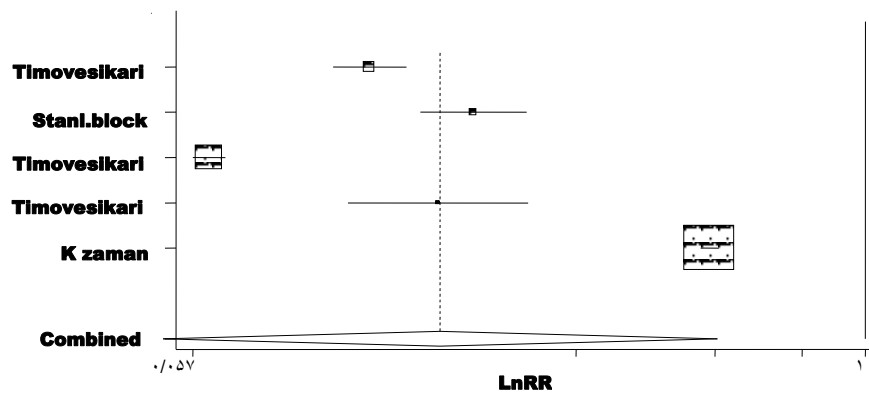
در مطالعات مورد بررسی است.

از تعداد ۵ مطالعه‌ای که برای موارد شدید بیماری ناشی از روتاویروس ($Vesikari\ score \geq 11$)، تحت آنالیز قرار گرفتند، اکثر مطالعات (۴ مطالعه) دارای میزان کارایی بیشتر از ۸۰ درصد بودند. بیشترین عدم تجانس در مطالعه‌ی Zaman و همکاران که در برزیل انجام گردید، با میزان کارایی ۴۱ درصد دیده شد (۱۸). در مدل تصادفی، برآورد نهایی اثر حفاظتی برای موارد گاستروانتریت شدید ۸۳ درصد □ (۰/۴۷-۰/۹۵ CI: ۹۵ درصد) محاسبه گردید (شکل ۵).

۹۹/۵-۵۰/۰ درصد متغیر بود. از تعداد ۵ مطالعه‌ای که تحت آنالیز قرار گرفتند، اکثر مطالعات (۴ مطالعه از ۵ مطالعه) دارای کارایی بیشتر از ۹۹/۵ درصد بودند. بیشترین عدم تجانس در مطالعه‌ی Zaman و همکاران با اثر حفاظتی ۴۸ درصد دیده شد (۱۸). نمودار انباشت آنالیز و وزن مطالعات در شکل ۴ آمده است. در مدل تصادفی، برآورد نهایی اثر حفاظتی برای تمام پیامدها ۷۰ درصد (۰/۶۵-۰/۸۵ CI: ۹۵ درصد) به دست آمد. در بررسی سوگرایی انتشار (Puplication bias)، نتایج حاصل از آزمون‌های Egger و Begg به ترتیب با $P = 0/700$ و $P = 0/600$ بیانگر عدم سوگرایی انتشار



شکل ۴. تفاوت خطای معیار میانگین مطالعات و میزان شاخص ترکیبی مطالعات «واکسن روتاتک برای تمام پیامدها (هر شدتی)»



شکل ۵. تفاوت خطای معیار میانگین مطالعات و میزان شاخص ترکیبی مطالعات «واکسن روتاتک برای موارد شدید بیماری»

یافته‌های حاصل از ایمنی واکسن

در بررسی به عمل آمده، عوارضی مانند تب بیشتر از 38°C ، تحریک پذیری، تورم، گریه‌ی شدید، بی‌اشتهایی، انواژیناسیون، عوارض سیستمیکی مانند استفراغ، اسهال و مرگ در گروه‌های مورد و شاهد به طور تقریبی مشابه بود. عارضه‌ی انواژیناسیون که از دغدغه‌های اصلی کاربران بود، از ۷ مطالعه‌ی کارآزمایی که نتایج انواژیناسیون را گزارش نمودند، تنها در دو مطالعه با میزان اندکی بیشتر گزارش گردید؛ در مطالعه‌ی Vesikari و همکاران (۲۲) ۶ نفر در گروه مورد و ۵ نفر در گروه شاهد و در مطالعه‌ی Linhares و همکاران ۱ نفر در گروه مورد بودند و در گروه شاهد موردی دیده نشد (۲۳). هیچ عارضه‌ی خاصی در کارآزمایی‌های انجام شده در گروه مورد به طور قابل توجهی، بالاتر دیده نشد. به طور کلی، نسبت خطر محاسبه شده در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، در ایجاد عارضه‌ی انواژیناسیون بین $1/20-0/83$ ، تب و لرز بین $1/05-0/84$ و در ایجاد اختلالات گاستروانتریتی بین $1/16-0/84$ متغیر بود (۲۵، ۱۲).

بحث

با وجود افزایش در مراقبت‌های بهداشتی و ارتقای بهداشت، اسهال همچنان عامل مرگ $1/7$ میلیون مرگ در کودکان زیر ۵ سال در سراسر دنیا است. روتاویروس به طور تقریبی عامل بیش از یک سوم این مرگ‌ها است (۹). در سال‌های اخیر، دو واکسن روتاویروسی در ایالات متحده‌ی آمریکا و اروپا، تولید و کدگذاری گردیدند. کارایی واکسن از جنبه‌های تعداد دوز و محافظت از ابتلا به بیماری بررسی

می‌شود. سؤال مشخص در بررسی کارایی، شامل تداخل با عوامل دیگر، تعادل در ترکیبات واکسن، دوز مورد نیاز و کیفیت داده‌ها در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده است (۹-۶). برآوردهای ترکیبی کارایی واکسن حاصل از تحلیل ترکیبی نتایج کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که دو واکسن روتاتک و روتاریکس به ترتیب سبب پیشگیری از ۷۰ و ۸۳ درصد تمام موارد بیماری و ۸۰ و ۹۰ درصد موارد گاستروانتریت شدید روتاویروسی می‌گردد. واکسن‌ها به صورت خوراکی در سه و یا دو دوز به ترتیب در روتاتک و در روتاریکس توصیه می‌شوند.

همچنان که در جداول ۲ و ۳ آمده است، نتایج کارآزمایی‌های بالینی کارایی این دو واکسن در نقاط مختلف دنیا بسیار متفاوت بوده است. به طور مثال، کارایی واکسن روتاتک در نقاطی مانند ایالات متحده‌ی آمریکا و فنلاند توسط Block و همکاران (۱۵) ۷۳ درصد و در بنگلادش و ویتنام توسط Zaman و همکاران (۱۸) ۴۲ درصد محاسبه گردید. کارایی روتاریکس نیز در نقاطی مانند کنیا و گاهان توسط Armah و همکاران (۱۳) ۵۰ درصد، در برزیل و مکزیک ۴۴ درصد و در کشورهای اروپایی توسط Vesikari و همکاران (۲۲، ۱۹، ۱۷-۱۶)، ۷۹ درصد محاسبه گردید.

مطالعه‌ی مروری دیگر توسط Munos و همکاران برای بررسی اثر واکسن در کاهش مرگ ناشی از روتا انجام گردید. در این مطالعه که با استفاده از مطالعات کارآزمایی بالینی و مورد-شاهدی انجام گردید، کارایی واکسن در پیشگیری از موارد شدید و مرگ به ترتیب شامل ۸۹ درصد (۰/۷۸-۰/۹۵ CI: ۹۵ درصد) و ۷۴

دو واکسن روتاتک و روتاریکس به طور مجزا به دلیل تأثیر متفاوت هر کدام بر سوش‌های مختلف استفاده گردید. موارد مرگ گزارش شده در مطالعات نیز دارای دلایل مشخصی غیر از واکسن بودند.

نتایج حاصل از بررسی ایمنی این دو واکسن نشان داد که عوارض در گروه مورد و گروه شاهد تفاوت قابل توجهی نداشته است؛ به خصوص عارضه‌ی انواژیناسیون به طور مشخصی در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد نبوده است. عوارض دیگر مانند تب و لرز و اختلالات گاستروانتریتی در اکثر مطالعات دارای نسبت خطر محاسبه شده در گروه مورد به گروه شاهد (دارونما)، کمتر از یک و یا نزدیک به یک می‌باشد که نشان دهنده‌ی ایمنی مداخله‌ی مورد نظر است. در بررسی‌ها ثابت گردید که مرگ‌های مشاهده شده، به دلایلی غیر از واکسن (مانند مرگ ناگهانی شیرخواران) اتفاق افتاده است (۲۵-۱۲).

با توجه به این که ایمنی واکسن یکی از شاخص‌های اصلی و اولیه برای کاربرد واکسن است، پایش و کنترل آن در سیستم نظام مراقبت عوارض واکسن به صورت مداوم در حال بررسی و گزارش‌گیری از تولیدکنندگان و کاربران می‌باشد. همچنان که بیان شد، روتاشیلد اولین واکسن ضد روتاویروسی بود که در سال ۱۹۹۸ در ایالات متحده‌ی امریکا در دسترس بود، اما کمی بعد از استفاده به دلیل عارضه‌ی انواژیناسیون از بازار مصرف حذف و توسط کارخانه‌های تولیدکننده، جمع‌آوری گردید. این عارضه در یک نفر از هر ۱۰۰۰۰ مورد کودک واکسینه برآورد گردید. در تازه‌ترین گزارش‌های بررسی ایمنی واکسن نشان داده شد که واکسن‌های کنونی نیز دارای این عارضه اما با درصد

درصد \square (۰/۳۵-۰/۹۰ CI: ۹۵ درصد) برآورد گردید. برآورد مرگ با استفاده از قوانین CHERG (Child health epidemiology reference group rules) محاسبه گردید (۹).

مطالعه‌ی مروری دیگر که با همکاری سازمان جهانی بهداشت و Breiman و همکاران با استفاد از ۸۹ مطالعه‌ی مشاهده‌ای و کارآزمایی بالینی انجام گردید، به یافته‌های مشخصی جهت ایمنی و کارایی واکسن اشاره دارد (۲۶). با توجه به تحلیل در زیر گروه‌ها، یافته‌ی مشخص و پایدار تمامی مطالعات، کارایی (Efficacy) بالاتر واکسن در کشورهای توسعه یافته و کارایی پایین‌تر در کشورهای در حال توسعه و آفریقایی بوده است. مطالعه‌ی مروری Breiman و همکاران با بررسی کارایی واکسن روتاریکس در کشورهای آفریقایی و آسیایی، برآورد ترکیبی کارایی واکسن برای موارد بیماری شدید در سال اول را \square (۰/۴۰-۷۲/۳ CI: ۹۵ درصد) محاسبه نمود (۲۶). البته با توجه به دریافت خوراکی واکسن، به دلایلی مانند تفاوت در خطر زمینه‌ای بیماری مانند میزان بالای سوء تغذیه، عفونت‌های روده‌ای و کاهش دسترسی به مراقبت‌ها و حتی شیوع سوش‌های متفاوت در این مناطق، می‌توان اشاره نمود، اما استفاده‌ی واکسن به طور مشخص دارای تأثیر بزرگ‌تری در پیشگیری از شیوع و مرگ و میر بالا در این مناطق دارد. به عنوان یکی از ویژگی‌های مطالعه‌ی WHO، می‌توان به بررسی استفاده از دوز بوستر واکسن اشاره کرد، اما در این رابطه، شواهد کافی جهت توصیه‌ی آن حاصل نشده است (۲۷).

در تحلیل نهایی به منظور برآورد ترکیبی، در مطالعه‌ی حاضر تنها از کارآزمایی‌های بالینی و برای

پایین تر (یک نفر از هر ۱۰۰۰۰۰-۲۰۰۰۰۰ مورد کودک واکسینه) هستند (۶).

موضوعی که واضح است، کارایی اثبات شده‌ی واکسن برای پیشگیری و گزارش‌هایی از میزان بروز بالای بیماری در نقاط مختلف دنیا است که اکثریت موارد شدید ابتلا را در کشورهای در حال توسعه تشکیل می‌دهد و بیانگر میزان بالای بار بیماری و صرف هزینه‌های اقتصادی از جانب دولت‌ها و اجتماع است. روتاویروس، مسؤول ۳۰-۵۰ درصد بستری ناشی از اسهال در کودکان زیر ۵ سال در دنیا می‌باشد (۹-۲).

در مطالعه‌ای که به روش مرور سیستماتیک و متاآنالیز جهت میزان‌های اپیدمیولوژیک بیماری در کشور طی یک دوره‌ی ۱۶ ساله انجام گردید، در مجموع، سهم عفونت‌های روتاویروسی ۳۶ درصد (۰/۲۸-۰/۴۱) CI: ۹۵ از کل عفونت‌های گاستروانتریتی حاد و ۴۰ درصد (۰/۳۰-۰/۴۸) CI: ۹۵ از کل بستری‌های ناشی از گاستروانتریت حاد در کشور محاسبه گردید (۵). در مطالعه‌ای دیگر برای موارد بستری، نشان داده شد که ۵۸/۱ درصد کودکان پذیرش شده در بیمارستان با علامت گاستروانتریت حاد، دارای آزمایش مثبت برای روتاویروس بودند. در بین نمونه‌های مثبت، ژنوتیپ p(۸)G۴ شایع‌ترین ژنوتیپ تعیین شده (۳۱ درصد) در بین ژنوتیپ‌ها بود. دیگر موارد شامل P(۸)G(NT): ۲۱/۹ درصد و p(NT)G۴: ۱۳/۶ و P(۸)G۱: ۱۰/۹ درصد و P(۴)G۲: ۵ درصد تعیین گردید (۲۸).

در مطالعه‌ای که توسط Rheingans و همکاران در زمینه‌ی بررسی ارزشیابی اقتصادی استفاده‌ی واکسن در کشورهای در حال توسعه انجام گردید، بار اقتصادی واکسن روتاویروس با هزینه- اثربخشی آن

در کشورهای با درآمد متوسط و کم مورد آزمون قرار گرفت که برای مقابله با بار گسترده و جهانی گاستروانتریت شدید ناشی از روتاویروس به کار گرفته می‌شود (۲۹).

همچنان که در بخش مقدمه توضیح داده شد، مطالعات روند عفونت‌های روتاویروسی نشان دادند که تهیه‌ی آب تمیز و بهداشت خوب، کمتر توانسته است روی کاهش انتقال ویروس مؤثر باشد. تنها راه مؤثر پیشگیری اولیه، واکسیناسیون بیماری شناخته شده است. ابتلا به بیماری برای بار اول ایجاد ایمنی مادام‌العمر نمی‌کند و به طور معمول در اولین بار ابتلا، فرد دچار فرم شدید بیماری خواهد شد. با انجام واکسیناسیون از ابتلا به فرم‌های شدید بیماری پیشگیری خواهد گردید. یکی از رویکردهای مؤثر برای پیشگیری از فرم‌های شدید بیماری در کنار توصیه‌های بهداشتی، استفاده از واکسن برای کنترل بیماری می‌باشد.

به دلایل متعدد پیش گفته، به خصوص بار بیماری و هزینه‌های اقتصادی تحمیل شده در اثر بیماری ناشی از ویروس، و از طرفی شواهد اثبات شده‌ی کارایی واکسن در نقاط مختلف دنیا و برآوردهای ترکیبی حاصل از مرورها، سازمان جهانی بهداشت، با در نظر گرفتن تحلیل خطر- فایده (Risk-benefit analysis) با وجود خطر بالقوه‌ی پایین عارضه‌ی روده‌ای و از طرفی، فواید بسیار فراوان آن، واکسیناسیون علیه روتاویروس را در دسامبر ۲۰۰۹، برای تمام کودکان جهان به صورت ایمن‌سازی معمول بر علیه روتاویروس توصیه نمود. تا سال ۲۰۱۴ میلادی، ۵۳ کشور دارای درآمد بالا و متوسط، واکسن روتاویروس را وارد برنامه‌ی

اعلام نمود. بر اساس مطالعات کارایی و ایمنی انجام شده، سن تجویز برای روتاتک سه دوز می‌باشد که دوز اول آن در ۱۰-۴ هفتگی و دوزهای بعدی آن به فواصل یک ماه از دوز اول تزریق می‌شود. برای روتاریکس که دو دوز می‌باشد، دوز اول آن در ۱۵-۶ هفتگی و دوز بعدی آن به فاصله‌ی یک ماه از دوز اول توصیه می‌گردد (۳۲-۳۰).

از محدودیت‌های مطالعه، می‌توان به عدم بررسی و گزارش کارایی واکسن علیه سوش‌های ویروس که واکسن بر آن‌ها مؤثر است، اشاره نمود. همچنین ثابت گردید که سوش‌های شایع در نقاط مختلف دنیا متفاوت می‌باشد که نیازمند انجام مطالعات تکمیلی در جهت شناسایی سوش‌های شایع و آزمون نمودن واکسن مورد نظر جهت اثبات کارایی در نقاط مورد نظر می‌باشد. عدم انجام تحلیل در زیر گروه‌ها را می‌توان از دیگر محدودیت‌ها ذکر نمود؛ چرا که با توجه به گسترش مطالعات کارآزمایی در کشورهای مختلف، انجام آنالیزهای مجدد با در نظر گرفتن تریال‌های جدید برای این واکسن‌ها و واکسن‌های جدید توصیه می‌گردد. از طرفی، با توجه به کارایی بسیار متفاوت مشاهده شده در نقاط مختلف دنیا، انجام تحلیل‌های ترکیبی در مناطقی با میزان خطر پایه‌ی یکسان توصیه می‌گردد.

در پایان با توجه به میزان‌های قابل توجه اسهال‌های بستری ناشی از روتاویروس (۴۰ درصد) از موارد کل گاستروانتریت حاد بستری در کشور و نیز شواهدی از کارایی و ایمنی واکسن، لازم است تا با اجرای نظام مراقبت درست و با استفاده از روش‌های استاندارد، جهت شناسایی سوش‌های شایع در کشور اقدام شود و در صورت نتایج قابل قبول، مطالعات اقتصادی جهت واکسن مؤثر، منطقی است؛ تا اجرای برنامه به

واکسیناسیون معمول کشور خود نمودند. بعضی کشورها مانند کانادا، آلمان و تایلند در مرحله‌ی پایلوت به سر می‌برند. از کشورهای تحت حمایت GAVI (Global alliance for vaccines and immunization) نیز ۲۰ کشور مانند بولیوی، هندوراس، سودان، گاهان، روندا و موارد دیگر نیز این واکسن را جزء واکسیناسیون معمول خود قرار داده‌اند. ۱۰۰ کشور نیز در بخش‌های خصوصی از واکسن استفاده می‌نمایند. البته قابل ذکر است که واکسن‌های جدیدی در هندوستان، چین و برزیل در سال‌های اخیر، تولید گردیده‌اند (۳۰-۶).

توصیه‌ی جدی سازمان جهانی بهداشت، همراهی تزریق دو واکسن روتاتک و یا روتاریکس با واکسن‌های (Oral polio vaccine) OPV، (Inactivated polio vaccine) DTP، (Diphtheria- tetanus toxoids- pertussis) HePB، (Hepatitis B) و (Haemophilus influenzae type B) می‌باشد. ایمنی تزریق دو واکسن با این واکسن‌ها در کارآزمایی‌ها ثابت گردید. در تمام کارآزمایی‌ها، واکسن در همراهی با واکسن‌های دیگر تزریق گردید (۲۳-۱۲).

با توجه به این که اکثریت مطالعات انجام شده در سراسر دنیا، برای اثبات ایمنی و کارایی واکسن در سنین ۶-۴ هفته انجام گردید (۱۳-۱) و همچنین بیشترین سن ابتلا به بیماری در کشورهای در حال توسعه در سنین ۹-۶ ماهگی و در کشورهای توسعه یافته، ۱۵-۹ ماهگی گزارش گردید، برای پیشگیری از عوارض ناخواسته (ایمنی واکسن) به دنبال واکسیناسیون (۱۴-۱) سازمان جهانی بهداشت، (کار گروه راهبردی تخصصی واکسن) در آپریل سال ۲۰۰۹ بالاترین سن واکسن را ۱۵ هفتگی

در دانشگاه علوم پزشکی ایران، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و مؤسسه ملی تحقیقات سلامت با شماره‌ی گرنت ۴۷۳/م/۲۴۱ به انجام رسید. نویسندگان مقاله از بزرگوارانی که در انجام این پژوهش یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

منظورکاهش بار بیماری و اجرای عدالت اجتماعی به خصوص در مناطقی با دسترسی پایین به مراقبت‌ها، جزء اولویت‌های نظام سلامت کشور قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این پروژه به عنوان یکی از ملزومات اولیه جهت اجرای طرح هزینه- اثربخشی واکسن روتاویروس

References

1. Serotyping of group A rotaviruses in children less than 7 years old in Tehran. Pajouhesh Dar Pezeshki 2004; 28(3): 211-4. [In Persian].
2. Rotavirus [Online]. [cited 2014 Jan]; Available from: <http://sites.path.org/rotavirusvaccine/about-rotavirus/>
3. Khoury H, Ogilvie I, El Khoury AC, Duan Y, Goetghebeur MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the Middle Eastern and North African pediatric population. BMC Infect Dis 2011; 11: 9.
4. Moradi Lakeh M, Shakerian S, Yaghoubi M, Esteghamati A, Shokraneh E, Baradaran HR, et al. Rotavirus infection in children with acute gastroenteritis in Iran, a systematic review and meta-analysis. Int J Prev Med 2014; 5(10): 1215-23.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus [Online]. [cited 2013 Jun 20]; Available from: http://www.cdc.gov/rotavirus/index.html?s_cid=cs_281
6. World Health Organization. Rotavirus infections [Online]. [cited 2014 Jan]; Available from: http://www.who.int/topics/rotavirus_infections/en/
7. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis 2006; 12(2): 304-6.
8. Malek MA, Teleb N, Abu-Elyazeed R, Riddle MS, Sherif ME, Steele AD, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in countries in the Eastern Mediterranean Region. J Infect Dis 2010; 202(Suppl): S12-S22.
9. Munos MK, Walker CL, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. Int J Epidemiol 2010; 39(Suppl 1): i56-i62.
10. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. Scand J Infect Dis 1990; 22(3): 259-67.
11. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) [Online]. [cited 2014 Jan]; Available from: URL: <http://www.casp-uk.net/find-appraise-act/appraising-the-evidence/>
12. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006; 354(1): 11-22.
13. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376(9741): 606-14.
14. Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EA, Huang LM, Quak SH, et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. Vaccine 2009; 27(43): 5936-41.
15. Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. Pediatrics 2007; 119(1): 11-8.
16. Vesikari T, Itzler R, Matson DO, Santosham M, Christie CD, Coia M, et al. Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries). Int J Infect Dis 2007; 11(Suppl 2): S29-S35.
17. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van DP, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006; 354(1): 23-33.

18. Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9741): 615-23.
19. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370(9601): 1757-63.
20. Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Bautista-Marquez A, Ortega-Gallegos H, Tuz-Dzib F, Reyes-Gonzalez L, et al. Dose response and efficacy of a live, attenuated human rotavirus vaccine in Mexican infants. *Pediatrics* 2007; 120(2): e253-e261.
21. Araujo EC, Clemens SA, Oliveira CS, Justino MC, Rubio P, Gabbay YB, et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(3): 217-24.
22. Vesikari T, Clark HF, Offit PA, Dallas MJ, DiStefano DJ, Goveia MG, et al. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24(22): 4821-9.
23. Linhares AC, Velazquez FR, Perez-Schael I, Saez-Llorens X, Abate H, Espinoza F, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008; 371(9619): 1181-9.
24. Chang CC, Chang MH, Lin TY, Lee HC, Hsieh WS, Lee PI. Experience of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine among healthy infants in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009; 108(4): 280-5.
25. Dennehy PH, Goveia MG, Dallas MJ, Heaton PM. The integrated phase III safety profile of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *Int J Infect Dis* 2007; 11(Suppl 2): S36-S42.
26. Breiman RF, Zaman K, Armah G, Sow SO, Anh DD, Victor JC, et al. Analyses of health outcomes from the 5 sites participating in the Africa and Asia clinical efficacy trials of the oral pentavalent rotavirus vaccine. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 1): A24-A29.
27. Enhance Reviews. Systematic review for the World Health Organization on Rotavirus vaccine schedules [Online]. [cited Jan 2014]; Available from: URL: <http://enhance-reviews.com/systematic-review-for-the-world-health-organization-on-rotavirus-vaccine-schedules/>
28. Eesteghamati A, Gouya M, Keshtkar A, Najafi L, Zali MR, Sanaei M, et al. Sentinel hospital-based surveillance of rotavirus diarrhea in Iran. *J Infect Dis* 2009; 200(Suppl 1): S244-S247.
29. Rheingans RD, Antil L, Dreibelbis R, Podewils LJ, Bresee JS, Parashar UD. Economic costs of rotavirus gastroenteritis and cost-effectiveness of vaccination in developing countries. *J Infect Dis* 2009; 200(Suppl 1): S16-S27.
30. Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD, Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005; 192(Suppl 1): S133-S145.
31. World Health Organization. Detailed review paper on rotavirus vaccines to be presented to the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization, April 2009 [Online]. [cited 2009 Mar 17]; Available from: URL: http://www.who.int/immunization/sage/3_Detailed_Review_Paper_on_Rota_Vaccines_17_3_2009.pdf
32. World Health Organization Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 17-18 December 2008. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(5): 37-40.

The Efficacy and Safety of Rotavirus Vaccine in Children under the Five Years of Age; Systematic Review and Meta-Analysis

Sareh Shakerian-Rostami MD¹, Maziar Moradi-Lakeh MD², Abdoulreza Esteghamati MD³,
Mohammadreza Mobinizadeh⁴, Farhad Shokraneh⁵, Saeedeh Babashahi⁴,
Mohsen Yaghoubi MD⁶

Review Article

Abstract

Background: Rotavirus infection is a common cause of acute gastroenteritis among uner-5-years-old children, especially in those countries which has not implemented a rotavirus vaccination program. The aim of this study was to estimate the safety and efficacy of Rotarix® and Rotateq® vaccines.

Methods: We performed a systematic literature review in randomized controlled trials and quasi-experimental studies on children of general population. We searched Medline, Ovid, ISI, Cochrane, Proquest, Scopus, DARE, HTA and NHSEED databases. Meta-analysis was performed and we assessed heterogeneity using Q test and used random model for pooling estimate of efficacy of rotavirus vaccines (Rotarix® and Rotateq®). Publication bias was assessed via Egger's and Begg's tests.

Findings: Twelve eligible studies were included in meta-analysis. The pooled estimate of vaccine efficacy for Rotarix® and Rotateq® was 80% (95% CI: 0.68-0.87) and 70% (95% CI: 0.65-0.85), respectively. Relative risk of side effects in vaccinated versus no-vaccinated groups was in the range of 0.83 to 1.2.

Conclusion: The results show that vaccination against rotavirus prevented sever and none-severe diarrhea in children and could reduce burden of the disease. It is necessary to perform cost-effectiveness studies for implementing rotavirus vaccination in Iran.

Keywords: Rotavirus vaccine, Diarrhea, Children, Systematic review, Meta-analysis

Citation: Shakerian-Rostami S, Moradi-Lakeh M, Esteghamati A, Mobinizadeh M, Shokraneh F, Babashahi S, et al. **The Efficacy and Safety of Rotavirus Vaccine in Children under the Five Years of Age; Systematic Review and Meta-Analysis.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(303): 1605-22

1- Assistant Professor, Department of Community Medicine, School of Medical Education, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine AND Gastro-Intestinal and Liver Disease Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Department of Pediatrics, Akbarabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Health Technology Assessment Office, Department of Standardization and Tariff, Deputy of Curative Affairs, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

5- Research Center for Modeling in Health, Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

6- Clinical Knowledge Management Unit, Department of Community Medicine, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Sareh Shakerian-Rostami MD, Email: sarehshakerian@gmail.com