

کارایی واکسن هموفیلوس آنفلوانزای تیپ ب در کودکان زیر پنج سال: مرور سیستماتیک و متا-آنالیز

دکتر ساره شاکریان رستمی^۱، دکتر مازیار مرادی لاکه^۲، دکتر عبدالرضا استقامت^۳

خلاصه

مقدمه: بیماری ناشی از هموفیلوس آنفلوانزای تیپ ب (Hib) جزء مشکلات مهم سلامتی در کشورهای فاقد ایمن‌سازی معمول Hib است. مطالعه‌ی حاضر به منظور مرور سیستماتیک شواهد موجود در زمینه‌ی کارایی و ایمنی واکسن کونژوگه‌ی Hib انجام گردید.

روش‌ها: مطالعه به روش مرور سیستماتیک متون و متا-آنالیز در تکمیل مطالعات قبلی انجام شد. پایگاه‌های اطلاعاتی پزشکی MEDLINE، OVID، Proquest، Cochrane، Scopus، DARE، HTA، NHSEED و ISI از اولین زمان در دسترس تا پایان سال ۲۰۰۸ جستجو گردید. موارد مطالعه، کودکان کمتر از ۵ سال جمعیت عمومی بودند. مداخلات با انواع واکسن کونژوگه‌ی Hib (PRP-D و PRP-OMP، HB-OC، PRP_T) در مقایسه با دارونما یا واکسن غیرمرتبط با همافیلوس آنفلوانزا یا بدون گروه مداخله در نظر گرفته شد. تمام مطالعات مداخله‌ای و نیمه مداخله‌ای، که حداقل برای ۲ سال، افراد را تحت پی‌گیری قرار داده بودند، پس از ارزیابی کیفیت متدولوژی وارد مطالعه شدند. اثر نهایی کل با برآورد خطر نسبی از طریق متا-آنالیز با شیوه‌ی مدل تصادفی برآورد گردید و سپس کارایی واکسن محاسبه شد. تورش انتشار مطالعات و هتروژنیتی آن با آزمون‌های مربوط ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتیجه‌ی ترکیب شاخص مطالعه‌ی (RR) ما در مدل تصادفی ۰/۱۶ (CI: ۰/۰۹-۰/۳۱) و میزان کارایی واکسن ۸۴ درصد به دست آمد. واکسن در تمام کارآزمایی‌ها به خوبی تحمل شده، تنها عوارض نادری از آن گزارش شده است.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که واکسیناسیون Hib سبب پیش‌گیری از بیماری مهاجم و یا مرگ به میزان ۸۴ درصد می‌گردد. بر اساس نتایج مطالعه، استفاده از این واکسن، در کودکان در صورت هزینه اثر بخش بودن از نظر اقتصادی، منطقی به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: هموفیلوس آنفلوانزای تیپ ب، واکسن، متا-آنالیز.

مقدمه

به گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO) هموفیلوس آنفلوانزای تیپ ب مسئول بیش از ۳ میلیون مورد بیماری جدی (مننژیت و پنومونی شدید) و ۳۸۰۰۰۰ تا ۷۰۰۰۰۰ مرگ سالانه در دنیا است (۱-۴). این بیماری در بیشتر از ۹۵ درصد موارد کودکان با سن زیر پنج سال رامبتلا می‌کند.

بروز و عوارض بیماری در کشورهای در حال توسعه بیشتر از توسعه یافته است. همچنین این مناطق

دارای بیشترین میزان حاملین عامل بیماری‌زا (بیشتر از ۴۰ درصد) هستند که یکی از راه‌های گسترش بیماری به حساب می‌آید (۱-۴). در مطالعات متعددی میزان بروز بیماری ناشی از هموفیلوس آنفلوانزای تیپ ب (Hib) در منطقه‌ی مدیترانه‌ی شرقی (EMR) یا The Eastern Mediterranean Region) بالا و متوسط برآورد گردیده است (۱-۴).

علاوه بر مننژیت و عوارض جدی دائمی ناشی از آن، به خصوص از پنومونی به عنوان یک عارضه‌ی

^۱ دستیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، 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 اکبرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر ساره شاکریان رستمی، دستیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

جدی و کشنده در این مناطق و مناطق در حال توسعه نام برده شده است.

به گزارش NICEF و WHO، میزان مرگ کودکان زیر ۵ سال در اثر پنومونی در منطقه‌ی مدیترانه‌ی شرقی و شمال آفریقا ۱۵ درصد کل مرگ‌ها را تشکیل می‌دهد. این میزان در مناطق در حال توسعه، ۹ درصد و در مناطق توسعه یافته ۲ درصد است (۵). میزان مرگ ناشی از پنومونی در کشور ما در مطالعه‌ی بار بیماری‌ها ۱۶ در صد هزار کودک زیر ۵ سال گزارش گردید (۶). مطالعات متعددی در تمام مناطق جهان نشان داده است که بیشترین عامل پاتوژن در ابتلای به پنومونی در کودکان زیر ۵ سال، استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس انفلوانزای تیپ ب است. در مطالعات کارآزمایی واکسن در شیلی، گامبیا، بنگلادش و مناطق دیگر نشان داده شد که بیشتر از ۲۰ درصد پنومونی‌های شدید در اثر Hib است (۸-۶، ۴).

ایمنی و کارایی واکسن Hib در طی سال‌های ۱۹۹۸-۱۹۹۱ در کشورهای اروپایی و آمریکایی نشان داده شد و در ایالات متحده کد گذاری گردید (۴-۱). در طی سالیان گذشته، چند نوع واکسن Hib ساخته شده است. امروزه دو نسل از این واکسن در دسترس می‌باشد (۹، ۳-۱).

واکسن‌های نسل اول از نوع پلی‌ساکاریدی بودند. این نسل از واکسن‌ها معایبی نیز داشتند که سبب گردید تا واکسن‌های جدیدتری ساخته شود؛ یکی از معایب این نسل از واکسن‌ها، پاسخ وابسته به سن به آنتی‌ژن آن بود که سبب می‌شد تا در سنین زیر ۱۸ ماهگی شناسایی نشود و فقط در سنین بالای ۲ سال ایمونوژنیک باشد. از دیگر معایب این واکسن‌ها، عدم ایجاد پاسخ حافظه‌ای (پاسخ خاطره‌ای یا Memory Response) و نداشتن اثر

بوستری را می‌توان ذکر کرد. همچنین درصد زیادی از آنتی‌بادی‌های (Anti body یا AB) ایجاد شده در اثر آن از نوع IgM است در حالی که IgG خاصیت محافظت‌کنندگی بیشتری دارد (۱۰، ۱).

به منظور بر طرف کردن این معایب بود که در خاصیت آنتی‌ژنیک واکسن‌های پلی‌ساکاریدی تغییر داده شد و این مواد به طور شیمیایی با پروتئین‌های حامل کونژوگه شدند و نسل دوم واکسن پدید آمد (۱۰، ۱).

امروزه بیماری ناشی از باکتری هموفیلوس انفلوانزای تیپ ب جزء مشکلات مهم سلامتی در کشورهای در حال توسعه و کمتر توسعه یافته و فقیر می‌باشد. در حال حاضر، ۱۱۹ کشور در دنیا دارای برنامه‌ی ایمن‌سازی معمول با استفاده از واکسن Hib می‌باشند که ۹۲ درصد آن‌ها در کشورهای توسعه یافته و ۴۲ درصد در کشورهای در حال توسعه هستند؛ از دلایل پوشش پایین این واکسن می‌توان به عدم آگاهی از بار بیماری و کارایی واکسن و نیز شرایط اقتصادی پایین و قیمت بالای واکسن اشاره نمود (۸، ۱).

مطالعاتی که در زمینه‌ی نشان دادن کارایی واکسن‌ها و یا مداخلات انجام می‌گردد، اغلب مقدمه‌ای در جهت تعیین هزینه-اثر بخشی مداخلات، به منظور سیاست‌گذاری اولویت‌ها در بخش بهداشت و درمان است. دو مطالعه‌ی مرور سیستماتیک در جهت تعیین ایمنی و کارایی واکسن هموفیلوس انفلوانزای تیپ ب (۸، ۶) و دو مطالعه‌ی مداخله‌ای (۱۱) و نیمه مداخله‌ای (۱۲) در این راستا انجام گرفته است.

مطالعه‌ی حاضر با هدف مرور سیستماتیک شواهد موجود در زمینه‌ی کارایی (Efficacy) واکسن

استراتژی جستجو: ما برای جستجو در پایگاه‌های MEDLINE و OVID از استراتژی جستجوی Higgen استفاده شده در یکی از مرورهای قبلی، به دلیل کامل و حساس بودن، استفاده نمودیم. جهت ترکیب کلید واژه‌های جستجو در سایت‌های OVID، MEDLINE و سایت‌های مرتبط، کلید واژه‌های مورد نظر از شیوه‌ی جستجوی بسیار حساس Cochrane برای مطالعات کنترل شده‌ی تصادفی (RCT) گرفته شد (۱۳).

واژه‌های متن‌ی و MESH word مورد استفاده بدین صورت بود:

exp (Haemophilus influenzae OR Hemophilus influenzae) AND (Vaccin*) OR ("Haemophilus influenzae type b") AND ("Conjugate")

از استراتژی مشابهی جهت جستجو در سایت‌های ISI، SCOPUS و PROQUEST استفاده شد.

انتخاب نوع مطالعه: تمام مطالعات مداخله‌ای (RCT یا Randomised controlled trial) و نیمه مداخله‌ای (Quasi_experimental) که تا حداقل ۲ سال افراد تحت مطالعه را مورد پی‌گیری قرار داده بودند، بررسی شد. افراد مورد مطالعه، کودکان کمتر از ۵ سال از جمعیت عمومی (General Population) بودند.

انواع مداخلات شامل انواع واکسن کونژوگه‌ی Hib (PRP-D و PRP-omp، HB-oc، PRP_T) بود و گروه مقایسه نیز یکی از موارد دارونما یا واکسن بدون ارتباط به همافیلوس انفلوانزا یا بدون گروه مداخله در نظر گرفته شد.

معیارهای خروج شامل تمام مطالعات شیوع و مطالعات مشاهده‌ای (مورد شاهدی و هم‌گروهی)، کارآزمایی‌های تنها به تعیین ایمونونسیته پرداخته

کونژوگه‌ی هموفیلوس انفلوانزای تیپ ب در پیش‌گیری از بیماری و یا مرگ ناشی از این باکتری در جمعیت عمومی کودکان زیر پنج سال و دستیابی به بهترین برآورد از کارایی واکسن و به عنوان مقدمه‌ای بر 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 متا-آنالیز انجام گردید و شامل مراحل زیر بود.

مشخص کردن مطالعات (Study Identification): به منظور تعیین مطالعه‌ی مداخله‌ای کارایی واکسن کونژوگه‌ی هموفیلوس انفلوانزای تیپ ب، پایگاه‌های اطلاعات پزشکی MEDLINE، OVID، جستجو (Central register of controlled trial)، Proquest، ISI، NHSEED، HTA، DARE، Scopus مورد جستجو قرار گرفت. پایگاه‌های MEDLINE، DARE، HTA، NHSEED و Cochrane از طریق پایگاه OVID و با استراتژی جستجوی مشابه بررسی شد.

جستجوی پایگاه‌ها از اولین زمان در دسترس تا پایان سال ۲۰۰۸ انجام گردید. در مقطع زمانی انجام مطالعه، دسترسی به Embase امکان پذیر نبود. به منظور تکمیل بررسی، جستجو در SIGLE & Disserted abstract، برای مطالعات علمی منتشر نشده نیز انجام گرفت. منابع مقالات نیز بررسی شد. جهت اطلاع از مطالعات در حال انجام هم با یکی از متخصصان خارجی صاحب‌نظر در این مورد (Peltola H) تماس حاصل شد.

داده شده است؟ آیا Blinding در تجویز واکسن رعایت شده است؟ آیا پی‌گیری به درستی انجام شده است؟ آیا بیماری ناشی از باکتری به درستی طبق کرایترایای تشخیص مطالعه تعیین شده است؟

آنالیز ورودی‌ها: قبل از ورود داده‌ها به نرم‌افزار و انجام آنالیز، ورودی‌ها آماده سازی شدند (۱۴). میزان خطر پایه یا خطر در گروه بدون مواجهه (Risk in Non-exposed group or Baseline Risk) برای هر مطالعه محاسبه گردید.

در آنالیز زیرگروه‌ها، مطالعات به خطر پایه‌ی کمتر از ۱۰۰ در هر صد هزار نفر و بالای ۱۰۰ در هر صد هزار نفر تقسیم شدند.

خطر نسبی (Relative Risk یا RR) با حدود اطمینان ۹۵ درصد در گروه واکسینه شده در برابر گروه شاهد در هر کارآزمایی محاسبه گردید. با توجه به این که محاسبه‌ی این مورد، در مطالعات بر اساس دو شاخص توصیفی به دست آمده و دامنه‌ی اطمینان این شاخص‌ها متقارن نبوده است، لگاریتم طبیعی هر یک طبق فرمول‌های زیر محاسبه شد و تجزیه و تحلیل بر روی آن‌ها صورت گرفت (۱۴).

$$\text{var}(\ln RR) = ((E^+D^-/E^+D^+)/E^+D^+ + E^+D^-) + (E^+D^-/E^+D^+)/(E^+D^+ + E^+D^-))$$

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

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

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

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

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

به منظور وزن دادن نتایج مطالعات در متا-آنالیز، انحراف معیار لگاریتم طبیعی این شاخص محاسبه و سپس وارد نرم‌افزار STATA ویرایش ۸/۲ گردید و

(بدون ارزیابی بالینی)، کارآزمایی‌های مربوط به مقایسه‌ی دو واکسن متفاوت Hib، کارآزمایی با شاهدهای تاریخی و مطالعات قبل و بعد بود.

ارزیابی پیامد: اندازه‌گیری میزان بروز موارد بیماری مهاجم ناشی از Hib (شامل مننژیت، پنومونی، باکتری‌می و عوارض دیگر ناشی از باکتری) و یا مرگ که با جدا کردن باکتری از مایعات استریل بدن مانند خون و مایع مغزی نخاعی تشخیص داده شد، انجام گرفت. جهت ارزیابی ایمنی واکسن، هر گونه عارضه‌ی جانبی گزارش شده در طی ۳۰ روز پس از واکسیناسیون بررسی گردید.

استخراج داده‌ها: پس از بررسی لیست اولیه و مشخص نمودن مقالات مرتبط جهت استخراج داده‌ها، متن کامل این مقالات مورد بررسی قرار گرفت.

ابتدا فرم استخراج داده‌ها بر مبنای مطالعات مروری دیگر تهیه شد و بر اساس اهداف و معیارهای مورد نظر، مورد بازبینی قرار گرفت و فرم نهایی تهیه گردید. سپس داده‌ها از مقالات مورد نظر استخراج شد که شامل سال انتشار، مکان جغرافیایی مطالعه، نوع طراحی مطالعه، تعداد بیماران، بازه‌ی سنی، نوع واکسن Hib، زمان‌های تزریق واکسن، هم‌زمانی تزریق با واکسن‌های دیگر، طول دوره‌ی پی‌گیری و بروز موارد بیماری ناشی از Hib به تفکیک در گروه‌های مورد مقایسه بود.

کیفیت متدولوژی مطالعات: به منظور تعیین کیفیت مطالعات ورودی در آنالیز، موارد زیر مورد بررسی قرار گرفتند.

بررسی تورش‌های تصادفی سازی: در این راستا، موارد زیر مد نظر قرار گرفت؛ آیا شیوه‌ی تخصیص واکسیناسیون Vaccine Assignment به خوبی شرح

آنالیز انجام شد (۱۴).

اثر نهایی کل (Summary estimated effect) با شیوه‌ی مدل تصادفی (Random effect) با در نظر گرفتن واریانس بین مطالعات برآورد شد. کارایی واکسن با فرمول $(1 - RR) \times 100$ محاسبه گردید.

تورش انتشار مطالعات، با استفاده از آزمون‌های Begg adjusted rank correlation و Egger regression asymmetry ارزیابی شد. هتروژنیتی مطالعات نیز توسط آزمون χ^2 بررسی گردید (۱۴).

برای انجام آنالیز، دستوراتی از متا-آنالیز که در ویرایش مزبور موجود نبود، از سایت شرکت تولید کننده دریافت و به نسخه‌ی موجود اضافه شد.

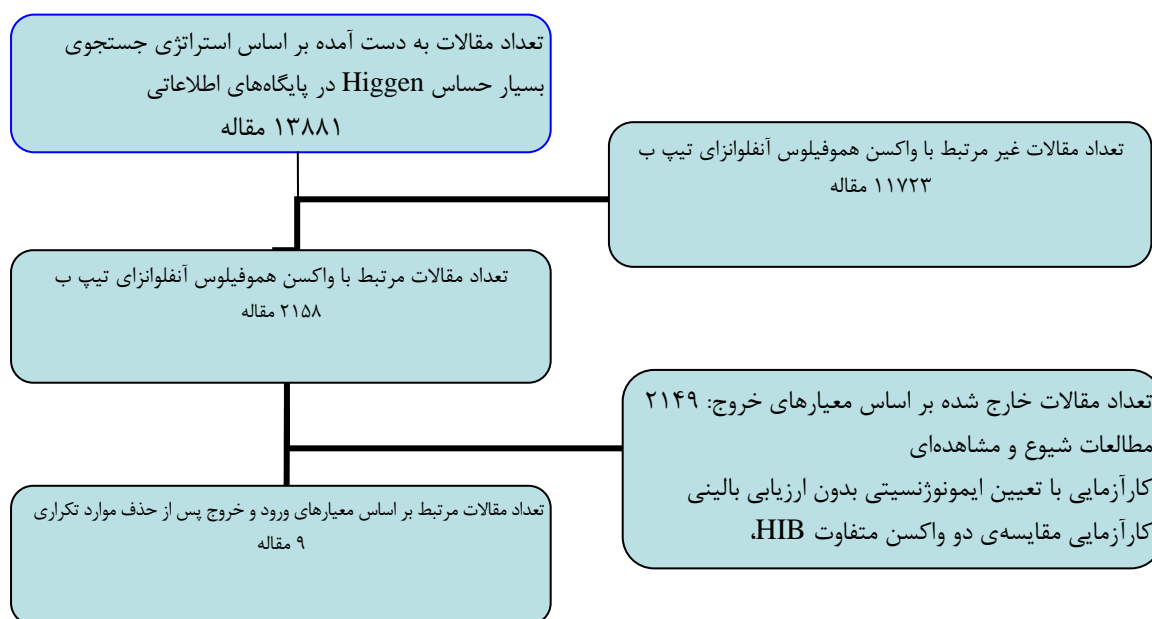
همچنین کارایی واکسن در در زیرگروه‌ها بر اساس نوع واکسن و مکان مطالعه (کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته) و میزان خطر پایه‌ی کمتر از ۱۰۰ و بیشتر به طور جداگانه بررسی گردید (۱۵).

یافته‌ها

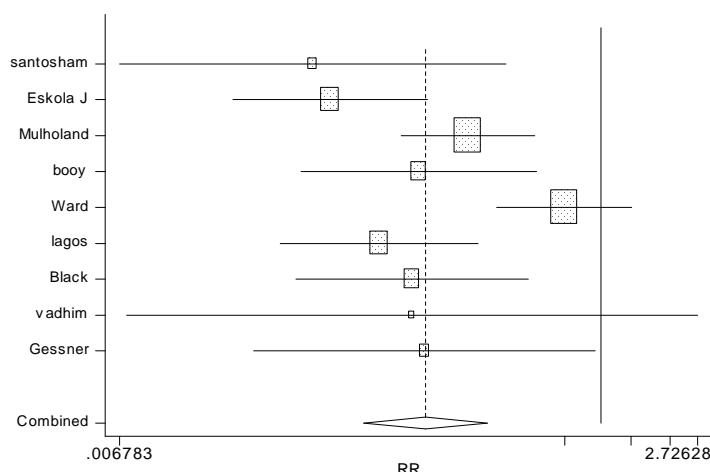
تعداد مقالات به دست آمده در سایت OVID (MEDLINE) ۱۰۷۸ مقاله، ISI ۳۷۸۵ مقاله، Scopus ۶۰۸۶ مقاله و Proques ۲۶۸۶ مقاله و در سایت‌های Cochrane، HTA، DARE و NHS به تعداد ۲۴۶ مقاله به دست آمد (نمودار ۱).

نتایج نهایی بعد از حذف موارد تکراری مقالات، مطابق با کرایتریای ورودی مطالعه، ۹ مقاله به دست آمد (۲۴-۱۶). در بررسی مقالات و موارد منتشر نشده در پایگاه‌های SIGLE و Disserted abstract مطالعه‌ای به دست نیامد. در بررسی مطالعات در حال انجام نیز موردی وجود نداشت. کیفیت مطالعات با معیارهای ذکر شده در قسمت قبلی، مورد بررسی قرار گرفت.

احتمال سوگیری در انتشار نتایج بر اساس آزمون‌های Begg و Egger بررسی گردید. عدد P برای آزمون‌های فوق به ترتیب ۰/۸۳۵ و ۰/۱۳۰ به دست آمد که بیانگر عدم سوگیری هستند.



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



نمودار ۲. تفاوت خطای معیار میانگین مطالعات و میزان شاخص ترکیبی مطالعه

مطالعه نیز کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی خوشه‌ای (Cluster-Randomized control trial) بود و در اندونزی، شیلی و انگلستان انجام شده بود. کارآزمایی‌ها با واکسن کونزوگه‌ی هموفیلوس انفلوانزای تیپ ب به همراه واکسن‌های معمول DTP و OPV انجام شده بود. تمامی کودکان از جمعیت عمومی بودند. بیشترین گروه سنی ۱۲-۶ ماه به خود اختصاص می‌داد. اولین دوز واکسن در ۲ یا ۳ ماهگی تجویز شده بود و به جز یک کارآزمایی، تمامی شرکت کنندگان حداقل ۲۴ ماه پی‌گیری شده بودند.

با توجه به خطر نسبی مطالعات، اثر محافظت کنندگی واکسن به وضوح دیده می‌شد (جدول ۲). بیشترین اثر حفاظتی در مطالعه‌ی Eskola و همکاران با خطر نسبی ۰/۰۶ (۹۵٪ CI: ۰/۰۲-۰/۱۷) و میزان کارایی (۹۹/۹۴ درصد) وجود داشت. این مطالعه بیشترین شرکت کننده را نسبت به کارآزمایی‌های دیگر داشت (۱۶). این مطالعه، در بین کارآزمایی‌های بررسی شده، در صورت حذف در آنالیز تجمعی بیشترین تأثیر را در میزان شانس نهایی و میزان تغییر خطر نسبی داشت.

بر اساس نتایج آزمون χ^2 ، هتروژنیتی مطالعات با درجه‌ی آزادی ۸ و $P = ۰/۰۰۵$ در سطح معنی‌داری قرار داشت و به همین دلیل از مدل تصادفی استفاده شد. بیشترین عدم تجانس به واسطه‌ی مطالعه‌ی Ward و همکاران (۲۲) با $RR = ۰/۶۸$ (۹۵٪ CI: ۰/۳۳-۱/۳۸) ایجاد شده بود (نمودار ۲).

جدول شماره‌ی یک نشانگر مشخصات مطالعات مورد بررسی است؛ در یک نگاه کلی، کیفیت مطالعات خوب بود.

در ۹ مطالعه‌ای که وارد بررسی شد، کل جمعیت مورد مطالعه شامل ۴۲۰۴۴۱ کودک زیر ۵ سال با تعداد ۲۳۷ مورد بیماری ناشی از هموفیلوس انفلوانزای تیپ ب در گروه با واکسیناسیون و ۳۹ مورد در گروه بدون واکسیناسیون بود (۲۴-۱۶). تنها ورودی ۵ مطالعه دارای کورسازی دو طرفه (Double blinding) بود و تخصیص تصادفی مداخله (Random allocation) در تمام مطالعات رعایت شده بود.

تعداد ۴ مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده (Randomised-controlled trial) بود که در ایالات متحده‌ی آمریکا و گامبیا انجام شده بود. ۴

جدول ۱. مشخصات مطالعات ورودی برای مرور سیستماتیک کارآیی واکسن کونژوگه در پیش‌گیری از بیماری مهاجم هموفیلوس انفلوانزای نوع ب

همکاران (۲۱) و Gessner	همکاران (۲۰) و Mulholland	همکاران (۲۳) و Lagos	همکاران (۱۷) و Booy	همکاران (۱۸) و Vadhim	همکاران (۱۹) و Black	همکاران (۲۴) و Santosham	همکاران (۲۲) و Ward	همکاران (۱۶) و Eskola	
اندونزی	گامبیا	شیلی	انگلستان	USA	USA	USA	USA	فنلاند	مکان مطالعه
کارآزمایی بالینی	کارآزمایی بالینی	کارآزمایی بالینی	کارآزمایی بالینی	کارآزمایی بالینی	کارآزمایی بالینی	کارآزمایی بالینی	کارآزمایی بالینی	کارآزمایی بالینی	روش مطالعه
تصادفی شده	تصادفی شده	تصادفی شده	تصادفی شده	تصادفی شده	تصادفی شده	تصادفی شده	تصادفی شده	Quasi-RCT	
خوشه‌ای		خوشه‌ای	خوشه‌ای						نوع مداخله
PRP-T	PRP-T	PRP-T	PRP-T	PRP_t	HboC	PRP-OMP	PRP_D	PRP_D	گروه شاهد
دارونما	دارونما	بدون مداخله	بدون مداخله	HB-vaccine	بدون مداخله	دارونما	دارونما	بدون مداخله	گروه سنی
۲-۶	۲-۶	< ۶۰	< ۶	۲-۱۸	۲-۲۴	۲-۱۸	۲-۲۴	۳-۲۴	کور سازی
بله	بله	نه	نه	بله	نه	بله	بله	نه	واکسن‌های هم‌زمان
Dtp-Opv	Dtp-Opv	Dtp-Opv	Dtp-Opv	Dtp-Opv	Dtp-Opv	Dtp-Opv	Dtp-Opv	Dtp-Opv	مدت زمان
۴۸	۵-۳۶	۳۰	۲۴	۱۲	۲۴	۲۴	۲۴	۲۴	پی‌گیری

جدول ۲. کل جمعیت مورد مطالعه و تعداد موارد بیماران در گروه واکسینه شده و غیر واکسینه

مطالعه	تعداد موارد در گروه واکسینه شده	کل گروه واکسینه	تعداد موارد در گروه شاهد	کل گروه شاهد	میزان خطر پایه در صد هزار نفر	خطر نسبی (RR) و سطح اطمینان ۹۵ درصد	لگاریتم طبیعی خطر نسبی	واریانس لگاریتم طبیعی خطر نسبی	خطای معیار لگاریتم طبیعی خطر نسبی
Santosham و همکاران (۲۴)	۱	۲۵۸۷	۲۲	۲۵۸۰	۸۴۶	(۰/۳۴_۰/۰۱) ۰/۰۵	۲/۹۹-	۱/۰۴	۱/۰۲
Eskola و همکاران (۱۶)	۴	۵۷۹۹۶	۶۴	۵۵۹۳۶	۱۱۴	(۰/۱۷_۰/۰۲) ۰/۰۶	۲/۸۱-	۰/۲۶	۰/۵۱
Mulholland و همکاران (۲۰)	۱۰	۲۱۴۸۰	۴۰	۲۱۳۱۰	۱۸۷	(۰/۵۰_۰/۱۲) ۰/۲۵	۱/۳۸-	۰/۱۲	۰/۳۵
Booy و همکاران (۱۷)	۳	۱۷۳۹۹	۱۸	۸۲۲۶	۱۰۹	(۰/۵۱_۰/۰۴) ۰/۱۵	۱/۸۹-	۰/۳۸	۰/۶۲
Ward و همکاران (۲۲)	۱۳	۱۰۴۱	۱۹	۱۰۲۹	۱۸۱۳	(۱/۳۸_۰/۳۳) ۰/۶۸	۰/۳۸-	۰/۱۲	۰/۳۵
Lagos و همکاران (۲۳)	۴	۴۶۰۷۶	۴۰	۴۶۹۰۸	۸۵	(۰/۲۷_۰/۰۳) ۰/۱۰	۲/۳-	۰/۲۷	۰/۵۲
Black و همکاران (۱۹)	۳	۳۰۳۹۶	۲۲	۳۰۶۵۸	۷۲	(۰/۴۶_۰/۴۰) ۰/۱۴	۱/۹۶-	۰/۳۷	۰/۶۱
Vadhim و همکاران (۱۸)	(۰/۵)۰	۵۲۱۱	۳	۵۱۰۳	۵۹	(۲/۷۱_۰/۰۱) ۰/۱۴	۱/۹۶-	۲/۲۸	۱/۵۱
Gessner و همکاران (۲۱)	۱	۲۸۱۴۵	۹	۲۶۹۱۷	۹۳	(۳/۱_۰/۰۱) ۰/۱۶	۱/۸۳-	۰/۸۱	۰/۹۰

بالای ۳۸/۹ درجه، ۱/۵۴ درصد در گروه غیر واکسینه و ۱/۶۳ درصد در گروه واکسینه گزارش شده بود. در این مطالعه، در ۲۳۰۰۰۰ دوز تزریق، یک مورد حمله‌ی هایپوتونی و یک مورد تشنج گزارش شده بود. در مطالعه‌ی Santosham و همکاران بر روی ۵۵۶۶ کودک، کونژکتیویت و تب به ترتیب ۳/۱ و ۱/۵۴ درصد در گروه غیر واکسینه و ۲ و ۱/۶۳ درصد در گروه واکسینه گزارش شده بود. تشنج با تب در گروه‌های مطالعه یکسان بود و تشنج بدون همراهی با تب در گروه واکسیناسیون (۲۸ مورد) دو برابر گروه شاهد (۱۴ مورد) به ازای هر صد هزار دوز بود.

داده‌های کافی جهت برآورد شاخص ترکیبی تمام عوارض وجود نداشت. تنها شاخص ترکیبی برای عارضه‌ی تشنج با تب و بدون تب محاسبه شد. با توجه به این که همراهی عارضه‌ی تشنج با تب در یکی از این مطالعات (۱۵) مشخص نشده نبود، آنالیز با دو فرض انجام شد. در نتیجه، شاخص ترکیبی (RR) در تشنج بدون تب دارای نسبت خطر ۱/۰۱ (۱/۹۱-۰/۵۳ CI: ۰/۹۵) و در تشنج با تب دارای نسبت خطر ۱/۹۹ (۵/۵۶-۰/۷۱ CI: ۰/۹۵) به دست آمد.

در متا-آنالیز، نتیجه‌ی ترکیب شاخص مطالعه (RR) در مدل تصادفی ۰/۱۶ (۰/۳۱-۰/۰۹ CI: ۰/۹۵ درصد) و شاخص ترکیبی میزان کارایی ۸۴ درصد به دست آمد. نتایج آنالیز بر اساس میزان خطر پایه (Base line risk) در جدول شماره ۳ ارائه شده است.

آنالیز در زیر گروه‌ها بر اساس نوع واکسن کونزوگه، تأثیر اندکی در میزان کارایی واکسن داشت. با انجام آنالیز فقط با واکسن PRP-T، که در بیشتر موارد استفاده شده بود (۵ مطالعه از ۹ مورد)، میزان ترکیب شاخص مطالعه (RR) برابر ۰/۱۷ (۰/۲۹-۰/۱۰ CI: ۰/۹۵) به دست آمد (جدول ۳).

تفاوت بارزی در میزان کارایی واکسن در کشورهای در حال توسعه مانند شیلی، گامبیا و اندونزی با ترکیب شاخص (RR) ۰/۱۸ (۰/۳۲-۰/۱۰ CI: ۰/۹۵) و در کشورهای توسعه یافته با ترکیب شاخص ۰/۱۵ (۰/۴۱-۰/۰۵ CI: ۰/۹۵) وجود نداشت (جدول ۳).

در رابطه با عوارض، شامل میزان قرمزی و تورم، در مطالعه‌ی Eskola و همکاران (۱۶) بر روی ۵۵۹۹۶ نفر در گروه واکسینه میزان بروز ۲۶ شخص سال و در ۵۵۹۳۶ نفر گروه شاهد ۴/۵ شخص سال بود. میزان تب

جدول ۳. آنالیز کل و در زیر گروه‌ها در مدل تصادفی: محاسبه‌ی شاخص ترکیبی (RR) کل و زیرگروه‌ها

تعداد مطالعه	دامنه‌ی اطمینان ۹۵ درصد	میزان ترکیب شاخص	
۹	۰/۰۸۵-۰/۳۰۷	۰/۱۶۲	کل
۷	۰/۱۰۴-۰/۲۵۳	۰/۱۶۲	حذف PRP-D
۵	۰/۱۰۹-۰/۲۹۲	۰/۱۷۸	واکسن PRP_T
۶	۰/۰۵۴-۰/۴۱۷	۰/۱۵۰	مناطق توسعه یافته
۷	۰/۱۰۲-۰/۳۲۷	۰/۱۸۳	مناطق در حال توسعه
۵	۰/۰۶۷-۰/۴۵۸	۰/۱۷۶	میزان خطر پایه بالا
۴	۰/۰۴۵-۰/۲۷۷	۰/۱۲۳	میزان خطر پایه پایین

بحث

این مطالعه نشان داد که واکسن کوئزوگه‌ی هموفیلوس انفلوانزای تیپ ب (Hib) سبب پیش‌گیری از بیماری مهاجم یا مرگ به میزان ۸۴ درصد (۹۲-۶۹ درصد CI: ۹۵٪) می‌گردد. نتایج با مطالعات مرور سیستماتیک قبلی، که با ۸ و ۶ کارآزمایی به ترتیب توسط Obonyo و همکار (۱۲) و Swingler و همکاران (۱۱) انجام شده بود، هم‌خوانی تقریبی دارد. مطالعه‌ی مروری Swingler و همکاران (۱۱) دارای میزان کارایی ۸۰ درصد (۹۳-۴۶ درصد CI: ۹۵٪) و مطالعه‌ی مرور سیستماتیک Obonyo و همکار (۱۲) دارای کارایی ۸۴ درصد (۹۲-۶۹ درصد CI: ۹۵٪) بود.

اضافه شدن مطالعه‌ی Gessner و همکاران (۲۱)، که دارای میزان خطر نسبی ۰/۱۶ با کارایی ۸۴ درصدی واکسن بود، تأثیری در میزان شاخص ترکیبی در مطالعه‌ی ما نداشت. آنالیز در زیرگروه‌ها بر اساس نوع واکسن و میزان خطر پایه نیز دارای نتایج مشابهی بود و تأثیر بارزی در کارایی واکسن نداشت. میزان کارایی در مناطق با خطر پایه‌ی بالا (۸۸ درصد) اندکی بیشتر از مناطق با خطر پایه‌ی پایین (۸۳ درصد) بود که با حذف اثر هتروژنیتی، میزان کارایی در هر دو منطقه برابر می‌شد. در مطالعه‌ی Obonyo و همکار (۱۲)، میزان کارایی در مناطق با خطر بالا ۹۰ درصد و در مناطق با خطر پایین ۷۳ درصد گزارش گردید. این تفاوت، شاید به دلیل تعریف متفاوت ما از میزان پایه‌ی خطر بوده است.

واکسن در تمام انواع دارای کارایی مشخص بود که در دو مطالعه‌ی قبلی نیز به آن اشاره شده است (۱۲-۱۱). میزان کارایی واکسن PRP-T در مطالعه‌ی ما ۸۳ درصد به دست آمد. این میزان در مطالعه‌ی Swingler و همکاران (۱۱) برابر ۷۵ درصد و در

مطالعه‌ی Obonyo و همکار (۱۲) برابر ۸۲ درصد گزارش شده بود.

Swingler و همکاران (۱۱) بیشترین اثر را در واکسن HboC با کارایی ۹۵ درصد نشان دادند. این واکسن در مطالعه‌ی Obonyo و همکار (۱۲) نیز بیشترین اثر (۸۶ درصد) را داشت؛ در تمامی مطالعات، واکسن PRP-D دارای کمترین اثر (کمتر از ۷۴ درصد) بود.

در مطالعات پیشین، آنالیز زیرگروه‌ها بر اساس تعداد دوز تزریقی نیز حاکی از کارایی ۷۳ درصد برای یک دوز (۱۱) و ۸۲ درصد (۱۲) و ۹۵ درصد (۱۱) برای دو دوز بوده است. ما بر روی تعداد دوزهای واکسن آنالیز انجام ندادیم.

در بررسی ایمنی، واکسن در تمام کارآزمایی‌ها به خوبی تحمل شده و عوارض بسیار نادری برای آن گزارش شده بود (۱۲). با توجه به این که میزان عوارض گزارش شده در بین دو گروه واکسینه و غیرواکسینه و یا در بین مطالعات، دارای هم‌خوانی نبود، احتمال محاسبه‌ی شاخص ترکیبی نسبت خطر برای تمام عوارض جانبی وجود نداشت. در مطالعه‌ی Obonyo و همکار (۱۲) عوارض جانبی به صورت موردی گزارش شده و در مطالعه‌ی Swingler و همکاران (۱۱) ایمنی بررسی نشده بود. ما در این مطالعه، علاوه بر بررسی عوارض جانبی مطالعات، شاخص ترکیبی برای دو حالت همراه با تب و بدون همراهی تب عارضه تشنج را، که حداقل در دو مطالعه در گروه‌های مقایسه گزارش شده بود، بررسی کردیم. شاخص ترکیبی در تشنج با تب دارای خطر نسبی ۱/۹۹ (۵۶/۵-۰/۷۱ CI: ۹۵٪) بود که سطح اطمینان ۹۵ درصد دارای فاصله‌ی زیاد است که احتمال دارد ناشی از عدم پایایی برآورد در اثر کمی حجم نمونه باشد. ممکن

با توجه به بار پنومونی و منتزیت ناشی از باکتری در منطقه و نیز با وجود مقاومت‌های میکروبی در حال گسترش در این مناطق، به کار بستن راهی مؤثر و کارآمد در پیش‌گیری از بیماری و عوارض دائمی بالقوه‌ی آن ضروری به نظر می‌رسد (۴، ۱).

قیمت بالای واکسن، موضوعی چالشی در بین اکثریت تصمیم‌گیرندگان بهداشتی در زمینه‌ی تعیین اولویت‌های مداخلات بهداشتی است. نتایج به دست آمده از این مطالعه بر مبنای مطالعات پیشین، شواهد محکمی از میزان کارایی و ایمنی واکسن Hib در جهت تصمیم‌گیری‌های بخش سلامت به دست می‌دهد.

با توجه به شواهد کارایی واکسن برای تأثیر مشخص در کاهش خطر ابتلا به تمام اشکال بیماری و نیز ایمنی آن، انجام مطالعات ارزشیابی اقتصادی قابل توصیه است؛ در صورت به صرفه بودن از نظر اقتصادی، این واکسن در سیستم ایمن سازی معمول کشور قابل استفاده خواهد بود. جامه‌ی عمل پوشاندن به این توصیه‌ی کلیدی سازمان جهانی بهداشت که هیچ کودکی در هیچ جای دنیا نباید از هیچ بیماری قابل پیش‌گیری توسط واکسن بمیرد و یا ناتوان شود، در گرو تصمیم‌گیری سریع و اختصاص منابع مورد نیاز در جهت سلامت کودکان کشور است.

است شاخص ترکیبی نسبت خطر ۱ در گروه بدون تب، نشان دهنده‌ی عدم تأثیر واکسن روی این نوع از تشنج باشد.

نتایج این مطالعه و مطالعات دیگر به خوبی کارایی و ایمنی واکسن را نشان داده است. همچنین آنالیز در زیرگروه‌ها، کارایی واکسن را در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته نشان داد.

همچنین با در نظر گرفتن میزان ایمنی گروهی (Herd immunity) ایجاد شده توسط واکسن در جمعیت هدف و نیز تأثیر واکسن در کاهش میزان حاملین باکتری در راه‌های تنفسی هوایی فوقانی، که سبب ایجاد حامل‌های بدون علامت می‌شود که از عوامل مؤثر در انتقال بیماری در جمعیت‌ها هستند، می‌توان در عمل کارایی واکسن را بیش از این در نظر گرفت. البته ما در این مطالعه موضوع حاملین را بررسی نکردیم ولی در مطالعات دیگر، تأثیر واکسن بر روی کاهش حاملین نشان داده شده است (۲۵).

میزان حاملین بدون علامت در کشورهای در حال توسعه بیشتر از ۴۰ درصد گزارش شده است که نقش مؤثری در انتقال بیماری در این مناطق دارد؛ این میزان در کشورهای توسعه یافته ۱ تا ۵ درصد جمعیت را تشکیل می‌دهد (۲۵، ۴-۱).

References

1. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates' Clin Microbiol Rev 2000; 13(2): 302-17.
2. Feikin DR, Nelson CB, Watt JP, Mohsni E, Wenger JD, Levine OS. Rapid assessment tool for Haemophilus influenzae type b disease in developing countries. Emerg Infect Dis 2004; 10(7): 1270-6.
3. Wenger JD, DiFabio J, Landaverde JM, Levine OS, Gaafar T. Introduction of Hib conjugate vaccines in the non-industrialized world: experience in four 'newly adopting' countries. Vaccine 1999; 18(7-8): 736-742.
4. Haemophilus influenzae type b (Hib) in the Eastern Mediterranean Region (EMR). [Online]. 2009. Available from: URL: <http://www.hibaction.org/resources/HibinEMRO.pdf/>
5. Hill Z, Kirkwood B, Edmond K. joint statement: management of pneumonia in community settings. In: World Health Organization, editor. The World Health Report 2005: make every mother and child count -. New York: World Health Organization; 2005.
6. Naghavi M, Jaafary N. Mortality rate in 29 pro-

- vinance in IRAN. 1st ed. Tehran: Ministry of Health and Medical Education; 2007.
7. Feikin DR, Nelson CB, Watt JP, Mohsni E, Wenger JD, Levine OS. Rapid assessment tool for Haemophilus influenzae type b disease in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(7): 1270-6.
 8. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(7): 435-43.
 9. Levine OS, Lagos R, Munoz A, Villaroel J, Alvarez AM, Abrego P, et al. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against Haemophilus influenzae type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(12): 1060-4.
 10. Mulholland K, Levine O, Nohynek H, Greenwood BM. Evaluation of vaccines for the prevention of pneumonia in children in developing countries. *Epidemiol Rev* 1999; 21(1): 43-55.
 11. Swingle G, Fransman D, Hussey G. Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type b infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001729.
 12. Obonyo CO, Lau J. Efficacy of Haemophilus influenzae type b vaccination of children: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(2): 90-7.
 13. The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for Medline in subsequent. In: Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New Jearsy: John Wiley and Sons, 2008. p. 17-30.
 14. Sutton AJ. *Methods for meta-analysis in medical research*. 1st ed. New Jersey: John Wiley, 2000.
 15. From Wikipedia the free encyclopedia. Developing country. [Online]. 2009. Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/w/index.php>
 16. Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, et al. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive Haemophilus influenzae type b disease. *N Engl J Med* 1990; 323(20): 1381-7.
 17. Booy R, Hodgson S, Carpenter L, Mayon-White RT, Slack MP, Macfarlane JA, et al. Efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994; 344(8919): 362-6.
 18. Vadheim CM, Greenberg DP, Partridge S, Jing J, Ward JI. Effectiveness and safety of an Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (PRP-T) in young infants. *Kaiser-UCLA Vaccine Study Group. Pediatrics* 1993; 92(2): 272-9.
 19. Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Hiatt R, Polen M, Vittinghoff E. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(2): 97-104.
 20. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Randomised trial of Haemophilus influenzae type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997; 349(9060): 1191-7.
 21. Gessner B, Sutanto A, Linehan M, Djelantik I, Fletcher T, Gerudug I, et al. Incidences of vaccine-preventable Haemophilus influenzae type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet* 2005; 365(9453): 4352.
 22. Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL. Limited efficacy of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Alaska Native infants. The Alaska H. influenzae Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323(20): 1393-401.
 23. Lagos R, Horwitz I, Toro J, San Martin O, Abrego P, Bustamante C, et al. Large scale, postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive Haemophilus influenzae type b infections. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(3): 216-22.
 24. Santosham M, Wolff M, Reid R, Hohenboken M, Bateman M, Goepf J, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of Haemophilus influenzae type b polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex. *N Engl J Med* 1991; 324(25): 1767-72.
 25. Adegbola RA, Mulholland EK, Secka O, Jaffar S, Greenwood BM. Vaccination with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of H. influenzae type b among Gambian children. *J Infect Dis* 1998; 177(6): 1758-61.

Vaccine Efficacy against Haemophilus Influenzae Type b in Under-5 Children; Systematic Review and Meta-analysis

Sareh Shakerian-Rostami MD¹, Maziar Moradi-Lakeh MD², Abdoulreza Esteghamati MD³

Abstract

Background: Invasive Haemophilus Influenzae type b (Hib) disease is a major problem of the public health in the countries have not implemented Hib vaccine in their routine immunization. The aim this study was to summarize the best available evidences regarding vaccine efficacy of Hib in the children younger than 5 years of age.

Methods: The study was a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and quasi-experimental studies on children of general population with at-least two years of follow-up. We searched Medline, OVID, ISI, Cochrane (Central Register of controlled trials), Proquest, scopus, DARE, HTA, and NHSEED from first available time to the end of 2008. Types of acceptable interventions were conjugate Hib vaccines (PRP-T, HB-OC, PRP-OMP, PRP-D) compared with placebo, no treatment or not-relevant vaccines. The summary estimated effect was calculated with Random Effect model. The publication bias was assessed by Egger's and Begg's tests.

Findings: We find nine article that met inclusion criteria. The pooled estimate for vaccine efficacy was 84% (95%CI: 69-92%) against invasive Hib diseases. The tolerability of vaccine was acceptable in all studies and the incidence rates of side effects were rare.

Conclusion: The study shows that conjugated Hib vaccine could prevent about 84 percent of Hib aggressive diseases. In the case of approval in an economic evaluation, it is reasonable to implement such vaccine in the routine immunization system of Iran.

Keywords: Haemophilus influenzae Type b, Vaccine, Meta-analysis.

¹ Resident, Department of Community Medicine, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

² Associate Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, and Gastrointestinal and Liver Disease Research Center (GILDRC), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³ Associate Professor, Department of Pediatrics, Akbarabadi Academic Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Corresponding Author: Sareh Shakerian-Rostami MD, Email: sarehshakerian@yahoo.com