

مقایسه روش های تسریع شده و متداول واکسیناسیون هپاتیت B در ایجاد سطح آنتی بادی محافظتی در کوتاه مدت: یک مطالعه متآنالیز

سیاوش وزیری¹؛ بهداد پاک سرشت¹؛ علیرضا جانبخش¹؛ بابک صیاد¹؛ فیضاله منصوری¹؛ ماندانا افشاریان¹؛ امید بیکی^{2*}

چکیده

زمینه: هپاتیت B بیماری ویروسی شایعی است که فرم مزمن آن علت رایج سیروز کبدی و هپاتو سلولار کارسینوما می باشد. این بیماری با واکسیناسیون به موقع در اکثر افراد قابل پیشگیری می باشد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه روش های تسریع شده و متداول واکسیناسیون هپاتیت B در ایجاد سطح آنتی بادی محافظتی در کوتاه مدت است.

روش ها: ابتدا جستجوی منابع علمی در پایگاه های داده تخصصی موجود در اینترنت صورت گرفت. پس از مطالعه چکیده کلیه مقالات و متن کامل بعضی از مقالات از میان 156 مقاله به دست آمده، 19 مقاله که با موضوع مطالعه کاملاً مرتبط بودند انتخاب شدند. از بین 19 مقاله باقیمانده 11 مقاله دارای کیفیت مناسب (امتیاز 3 از 5 از JADAD SCORE) وارد تجزیه و تحلیل نهایی شدند.

یافته ها: سطح بالاتر یا مساوی 10mIU/ml به عنوان پاسخ به واکسیناسیون در نظر گرفته شد. با مشاهده نسبت شانس حاصل از مدل تصادفی می توان گفت تزریق تسریع شده و روتین واکسن در ایجاد حفاظت سرمی با هم تفاوت معناداری از نظر آماری ندارند (OR=0.653, CI:0.425-1.004) هر چند به نظر می رسد روند به سمت قدرت کم تر واکسیناسیون تسریع شده است.

نتیجه گیری: هر چند به نظر می رسد روند به سمت قدرت کم تر واکسیناسیون تسریع شده می باشد اما در اکثر مطالعات این تفاوت جزئی بوده و در شرایطی که نیاز است فرد هر چه سریع تر به سطح ایمنی برسد واکسیناسیون تسریع شده توصیه می شود.

کلیدواژه ها: هپاتیت B، واکسیناسیون به روش متداول، واکسیناسیون به روش تسریع شده، متآنالیز

«دریافت: 1392/9/4 پذیرش: 1393/2/2»

1. گروه بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی کرمانشاه

2. مرکز تحقیقات عوامل محیطی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

*عهده دار مکاتبات: دکتر امید بیکی، مرکز تحقیقات عوامل محیطی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران تلفن:

09188887382

Email: omid.beiki@yahoo.com

مقدمه

می شود. با ساخته شدن واکسن فوق العاده مؤثر پیشگیری از حامل شدن مزمن ویروس و جلوگیری بعدی از HCC، اولین واکسن واقعی پیشگیری کننده از کانسر به عنوان دستاورد بزرگ دانش پزشکی به بازار عرضه شد. واکسن مشتق از پلاسما در سال 1981 ساخته شد که مؤثر و بی خطر بود. این واکسن حاوی پارتیکل HBs-Ag غیرفعال بود. واکسن های نو ترکیب حاوی پارتیکل های HBs-Ag خالص شده است. پاسخ آنتی بادی به این واکسن ها عالی است و بیش از 90 درصد افراد زیر

ویروس هپاتیت B بیش از 500 میلیون نفر در جهان را آلوده کرده است. عفونت مزمن آن باعث هپاتیت مزمن، سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما می شود که عامل مرگ سالانه بیش از یک میلیون نفر است. این بیماری در طی فاز حاد می تواند باعث اشکال هپاتیت B بدون علامت تا هپاتیت ایکتریک شامل هپاتیت فولمینانت شود. عفونت مزمن از حامل سالم تا عوارض هپاتیت مزمن چون سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) را شامل

با توجه به این که تحقیقات گسترده‌ای در این زمینه صورت گرفته، مطالعه متاآنالیز حاضر با هدف مقایسه روش‌های تسریع شده و متداول واکسیناسیون هیپاتیت ب در ایجاد سطح آنتی‌بادی محافظتی، در کوتاه‌مدت انجام شد.

مواد و روش‌ها

کلیه مقالات لیست شده به زبان انگلیسی و غیرانگلیسی در تارنماها و موتورهای جستجوی ذیل مورد بررسی قرار گرفت:

Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Registration of Clinical Trials, Index Medicus and Medline, EMBASE, CAB Health, ISI web of science

مقالاتی که در مورد پروتکل‌های واکسیناسیون تسریع شده و متداول مطلب داشتند استخراج شدند. همچنین مقالات و مطالعاتی که در هر مقاله به آن استناد شده و در آخر لیست شده بود مجدداً مورد جستجو قرار گرفته و استخراج گردید.

در این مرحله 156 مقاله استخراج شد. پس از مطالعه مقالات، آن‌هایی که با موضوع متاآنالیز ارتباط مستقیمی نداشتند از متاآنالیز حذف شدند. 19 مقاله باقیمانده مورد بازبینی و مطالعه قرار گرفت. مقالات بر اساس JADAD SCORE با مخرج کسر 5 امتیازدهی شدند. مقالاتی که حداقل امتیاز 3 از 5 داشتند وارد متاآنالیز شدند و سایر مقالات از مطالعه حذف گردیدند. به این ترتیب در آخر، 11 مقاله مورد تأیید نهایی قرار گرفت. بعد از این مرحله داده‌های به دست آمده از مقالات توسط نرم‌افزار STATA مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها

در آنالیز نسبت شانس برای حفاظت سرمی ایجاد شده توسط واکسن، آزمون ناهمگونی کای دو از نظر آماری معنادار شد ($P < 0/001$) (جدول 1). بدین مفهوم که ناهمگونی معناداری بین مطالعات تحلیل شده وجود دارد،

40-50 سال بعد از دوز سوم واکسن، تیتراهای بالای آنتی‌بادی تولید می‌کنند. در حال حاضر تلاش‌هایی در جهت بالا بردن میزان اثربخشی و تسهیل روش تجویز صورت می‌گیرد. این روش‌ها می‌توان به تولید واکسن‌های چندگانه (نظیر ترکیب با واکسن‌های دیفتری، کزاز و سیاه‌سرفه) به منظور به حداقل رساندن تعداد تزریقات و یا ساخت واکسن تک‌دوز و واکسن خوراکی و به‌کارگیری ترکیبات ادجوانت جهت تشدید پاسخ ایمنی اشاره کرد که هنوز در مرحله تحقیقاتی می‌باشد. در بعضی از منابع، پاسخ خوب به واکسن را وجود آنتی‌بادی به میزان 100mlU/ml در نظر می‌گیرند. همچنین مقادیر $1-100 \text{mlU/ml}$ را پاسخ کم و مقادیر کم‌تر از 10mlU/ml را عدم پاسخ به واکسن تلقی می‌کنند (1). همان‌طور که گفته شد واکسیناسیون به‌روش معمول، سطح ایده‌الی از آنتی‌بادی را ایجاد می‌کند. اما برای گروه‌های پرخطر، مانند کسانی که با بیمار مبتلا به هیپاتیت زندگی می‌کنند یا پرسنل بهداشت و درمان، دسترسی هرچه سریع‌تر به بالاترین سطوح ایمنی، مطلوب‌تر است (2). بنابراین، ضرورت مطالعه اثربخشی و ایمنی در روش‌های تسریع شده آشکار است (3). به این منظور روش‌های تسریع شده پیشنهاد شده که یکی از آن‌ها واکسیناسیون روزهای صفر، 10 و 21 است (4). روش صفر، 1 و 4 ماه، روش هفته‌های صفر، 1، 2 و 12 و روش‌های دیگری نیز پیشنهاد شده‌اند (3).

در بسیاری از مطالعات نشان داده شد که در درازمدت، کارایی روش تسریع شده و روش معمول در ایجاد ایمنی، برابر هستند (4 و 5). در اکثر این مطالعات مشاهده شده که در روش تسریع شده، سطح آنتی‌بادی سریع‌تر بالا می‌رود و در طولانی‌مدت سطح آنتی‌بادی با هم برابر می‌شوند (3، 5 و 6). بعضی از مطالعات نیز به بررسی اثر عوامل دیگر همچون تعداد گلبول‌های سفید خون در بیماران مبتلا به ایدز و یا اثر سن، جنس، نوع تشخیص بیماری کلیوی، دیابت، دفعات و زمان دیالیز و میزان دوز اریتروپوئیتین در بیماران مزمن کلیوی پرداختند (7 و 8).

معناداری از نظر آماری ندارند هر چند به نظر می‌رسد روند به سمت قدرت کم‌تر واکسیناسیون تسریع‌شده باشد. ما در این مطالعه برای بررسی احتمال وجود سوگیری انتشار از نمودار کیفی (نمودار 2) و نیز آزمون Egger (نمودار 3 و جدول 3) استفاده نمودیم که نتایج آن‌ها نشان‌دهنده عدم وجود سوگیری در این مطالعه است. در جدول 4 نتایج حاصل از آزمون متارگرسیون جهت ارزیابی احتمالی عوامل تعیین‌کننده ناهمگونی مشاهده می‌شود. در این آنالیز مشاهده می‌شود که هیچ‌کدام از متغیرهای واردشده به مدل یعنی سال انتشار، تعداد نمونه، کشور محل مطالعه، محل نمونه‌گیری، بیماران تحت مطالعه، سن افراد تحت مطالعه و کیفیت مطالعه در ایجاد ناهمگونی در مطالعه اثر معناداری نداشتند.

و این مسأله با واریانس نسبتاً بزرگ بین مطالعات تأیید می‌شود. بنابراین با مشاهده نسبت شانس حاصل از مدل ثابت می‌توان گفت تزریق تسریع‌شده اثر کمتری در ایجاد حفاظت سرمی در مقایسه با تزریق روتین واکسن دارد که از نظر آماری این تفاوت معنی دار است. در جدول 2 و نمودار 1، نسبت شانس و فاصله اطمینان آن‌ها و نیز وزن هر مطالعه در آنالیز مدل تصادفی حاصل از ارقام به‌دست آمده برای حفاظت سرمی نمایش داده شده است. آزمون ناهمگونی کای‌دو معنادار شده است ($P < 0/001$) بدین مفهوم که ناهمگونی معناداری بین مطالعات تحلیل‌شده وجود دارد. با مشاهده نسبت شانس حاصل از مدل تصادفی می‌توان گفت تزریق تسریع‌شده و روتین واکسن در ایجاد حفاظت سرمی با هم تفاوت

جدول 1- آنالیز نسبت شانس برای حفاظت سرمی ایجادشده توسط واکسن

تعداد مطالعه	Pvalue	مقدار z	فاصله اطمینان 95%		Pooled Estimate	روش محاسبه اثر
			بیشینه	کمینه		
11	0/000	4/008-	0/835	0/599	0/708	مدل ثابت
	0/052	-1/943	1/004	0/425	0/653	مدل تصادفی

آزمون ناهمگونی: $Q = 43/902$ با 10 درجه آزادی ($P = 0/000$) با واریانس = $0/326$

جدول 2- نسبت شانس و فاصله اطمینان و نیز وزن هر مطالعه در آنالیز مدل تصادفی

مطالعه	نسبت شانس	فاصله اطمینان 95%	٪ وزن
توسان (2012)	9/750	1/158	3/19
قدیری (2012)	1/500	0/224	4/06
سالتولگو (2003)	1/105	0/324	6/71
آزبو (1996)	0/700	0/220	7/14
هوانگ (2010)	1/026	0/753	13/74
باک (آ) (2006)	0/444	0/203	9/91
باک (ب) (2006)	0/394	0/179	9/88
کانر (2007)	1/306	0/795	12/36
وریزاسلوبیجس (2011)	0/631	0/473	13/87
اردلی (2002)	0/183	0/098	11/25
ذولقدر اصلی (2011)	0/262	0/092	7/89
نسبت شانس pooled D+L	0/653	0/425	100/00

در جدول 5 نسبت شانس و فاصله اطمینان آن‌ها و نیز وزن هر مطالعه در آنالیز مدل تصادفی حاصل از ارقام به دست آمده برای حفاظت سرمی در بین مطالعات دارای کیفیت بالا (معیار جدد JADAD 4 یا بالاتر) نمایش داده شده است. آزمون ناهمگونی کای دو معنادار شده است (P<0/001). نتایج این آنالیز با نتایج حاصل از کل مطالعات تفاوتی نداشت.

جدول 3 - آزمون Egger برای ارزیابی احتمال وجود سوگیری انتشار در این مطالعه

تعداد مطالعه	Pvalue	مقدار t	فاصله اطمینان 95%		ضریب	روش محاسبه اثر
			بیشینه	کمینه		
11	0/44	-0/81	-1/07	0/50	-0/28	شیب
	0/84	-0/21	2/51	-3/02	-0/26	سوگیری

آزمون فرضیه صفر: P=0/838

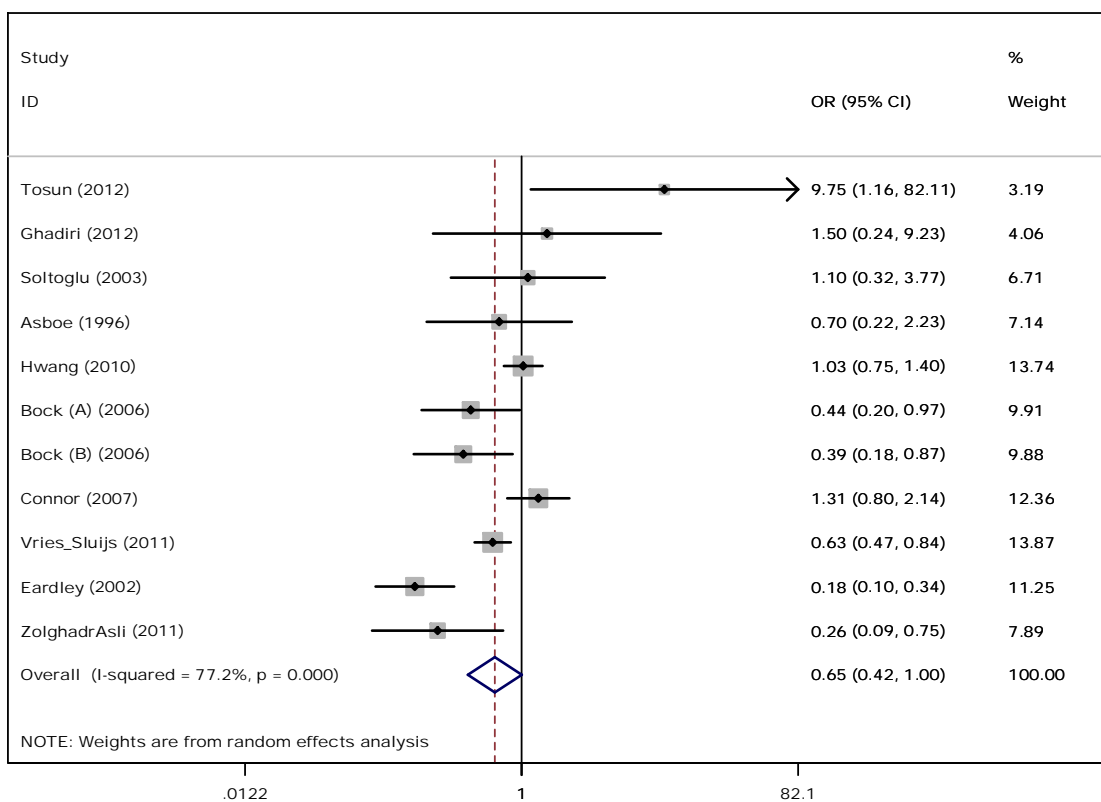
جدول 4 - آزمون متارگرسیون جهت ارزیابی احتمالی عوامل تعیین کننده ناهمگونی مشاهده شده در این مطالعه

متغیر	ضریب	خطای معیار	مقدار t	فاصله اطمینان 95%	Pvalue
محل مطالعه	-0/29	0/10	-2/96	0/13	-0/72
سال مطالعه	0/48	0/17	2/76	1/23	-0/27
کشور مطالعه	-0/35	0/10	-3/55	0/08	-0/78
تعداد نمونه	1/86	0/62	2/99	4/54	-0/82
سن پایین	-0/43	0/16	-2/79	0/23	-1/10
سن بالا	0/04	0/02	2/58	0/12	-0/03
تعداد نمونه	0/006	0/001	3/06	0/01	-0/002
معیار جدد	-5/82	2/02	-2/89	2/85	-14/50
ضریب ثابت	-939/78	342/20	-2/75	532/59	-2412/16

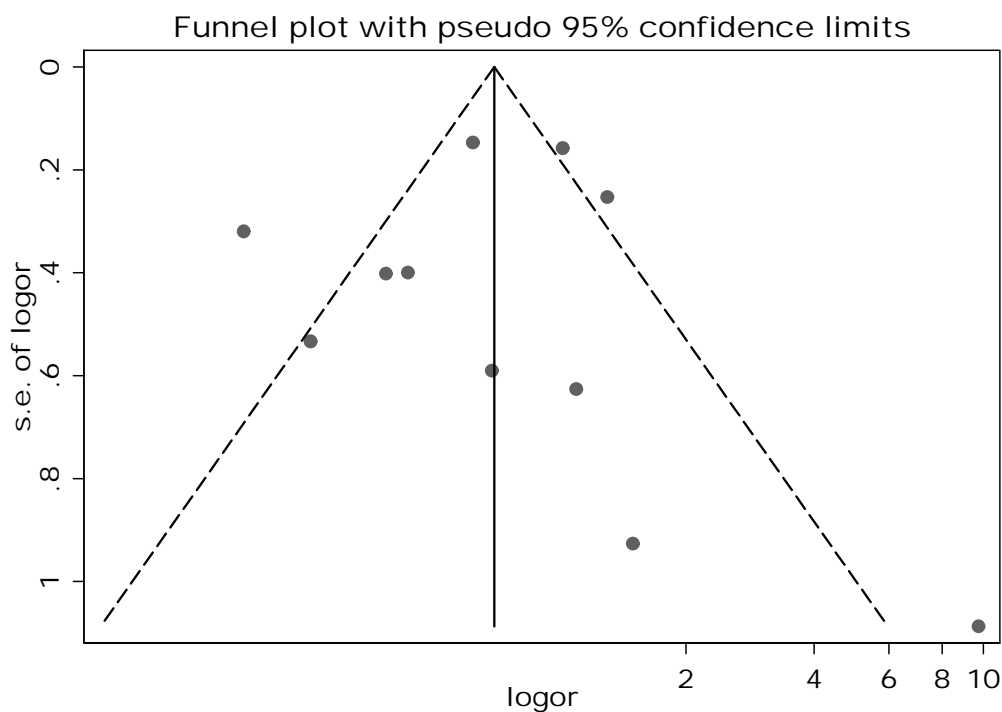
تعداد مطالعه: 11 اندازه I: 2؛ P=0,16

جدول 5 - نسبت شانس و فاصله اطمینان آن‌ها در آنالیز مدل تصادفی در بین مطالعات دارای کیفیت بالا (معیار جدد 4 یا بالاتر)

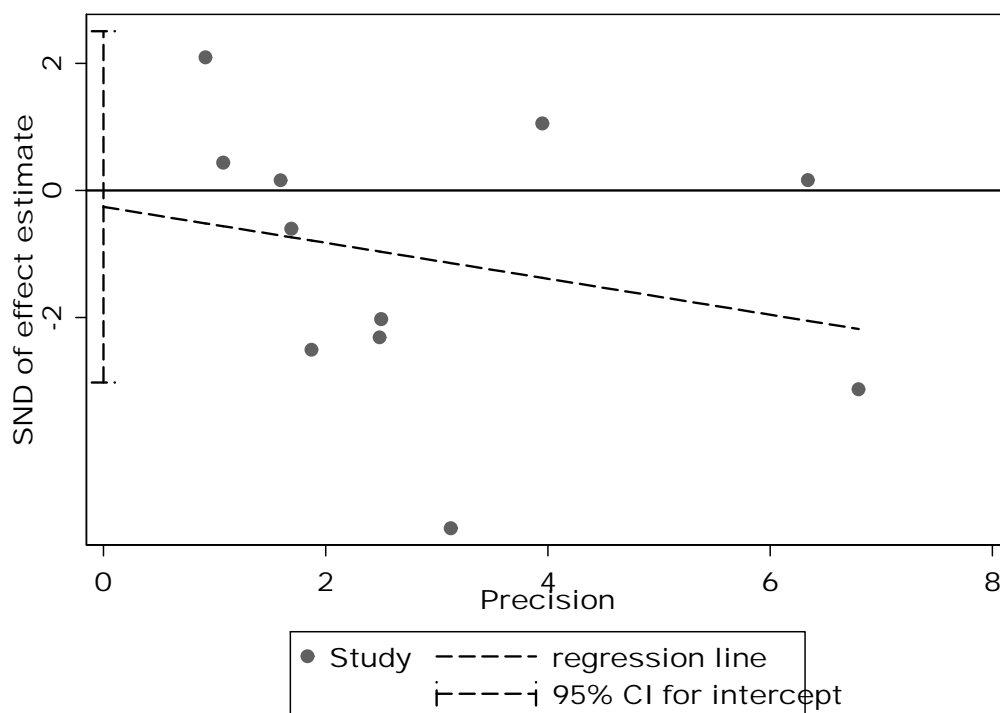
مطالعه	نسبت	فاصله اطمینان 95%	% وزن
توسان (2012)	9/750	1/158	3/55
قدیری (2012)	1/500	0/224	4/50
سالتولگو (2003)	1/105	0/324	7/34
هوانگ (2010)	1/026	0/753	14/60
باک (آ) (2006)	0/444	0/203	10/71
باک (ب) (2006)	0/394	0/179	10/67
کانر (2007)	1/306	0/795	13/21
وریزاسلویجس (2011)	0/631	0/473	73/14
اردلی (2002)	0/183	0/098	12/09
ذولقدر اصلی (2011)	0/262	0/092	8/59
نسبت شانس pooled M-H	0/651	0/412	100/00



نمودار 1- نسبت شانس و فاصله اطمینان آنها و نیز وزن هر مطالعه حاصل از مدل تصادفی



نمودار 2- نمودار کیفی برای بررسی احتمال وجود سوگیری انتشار در این مطالعه



نمودار 3- نمودار Egger برای ارزیابی احتمال وجود سوگیری انتشار در این مطالعه

بحث

واکسیناسیون پس از خروج از زندان بهتر است از روش تسریع شده استفاده شود و حتی در صورتی که دوز دوم و یا سوم خارج از این مراکز تزریق بشود می‌توان از روش‌های یادآوری یا تشویقی استفاده نمود. در بعضی از کشورها از سیستم یادآوری با پیامک و تلفن استفاده شده که در تکمیل دوره موفقیت‌آمیز بوده است.

- روش تسریع شده در اطفال مبتلا به بدخیمی‌های خونی با توجه به سرکوب سیستم ایمنی ثانویه به داروهای شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی و همچنین نیاز به تزریق مکرر فراورده‌های خونی نیز در طی درمان توصیه می‌شود. در مطالعات افزایش تیترا آنتی‌بادی در بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوچکین، بهتر از مبتلایان به لوکمی بوده است.

- در بیماران مبتلا به ایدز که در مقادیر بالای CD4 تیترا آنتی‌بادی و پاسخ به واکسیناسیون مانند افراد سالم بوده اما با افت آن پاسخ کاهش می‌یابد. در این بیماران نیز لزوم استفاده از روش تسریع شده در شروع بیماری قبل از تقلیل این لئوسیت‌ها عقلانی به نظر می‌رسد.

نتایج مطالعه مشخص می‌کند که با در نظر گرفتن کل مقالات، تزریق تسریع شده و روتین واکسن در ایجاد حفاظت سرمی با هم تفاوت معناداری از نظر آماری ندارند هر چند به نظر می‌رسد روند به سمت قدرت کم‌تر واکسیناسیون تسریع شده باشد. بدین منظور توصیه می‌شود در شرایطی که سرعت بالا رفتن تیترا آنتی‌بادی مهم نیست از همان روش معمول استفاده شود و روش تسریع شده برای افراد با ریسک بالا (پرسنل بهداشتی، بیماران دیالیزی، معتادان تزریقی و افراد در تماس نزدیک) و یا عدم تمکین (افراد) که برای تزریق نوبت‌های بعدی واکسن همکاری لازم را ندارند) استفاده شود. در کل، طبق مطالعات، واکسیناسیون تسریع شده در سناریوهای نظیر ذیل توصیه می‌شود:

- لزوم رسیدن به سطح آنتی‌بادی حفاظتی در مدت کوتاه
- در زندان‌ها و مراکز بازپروری با توجه به شیوع اختلالات رفتاری و احتمال عدم تکمیل دوره

تزریق در طولانی مدت هم مقایسه شود. همچنین پیشنهاد می شود ارتباط فاکتورهای دیگر در میزان پاسخ دهی به واکسیناسیون در روش متداول و تسریع شده نظیر بیماری های زمینه ای، تعداد سلول های CD4 در بیماران HIV+ و میزان تأثیر داروهای سرکوب کننده ایمنی در پیوند نیز مورد مطالعه قرار بگیرد. چون در بعضی از مطالعات مشخص شده است میزان اثربخشی واکسن با عوامل مختلفی در ارتباط است که یکی از این عوامل مهم سطح ایمنی بدن است بنابراین برای عوامل بهبود و تقویت اثربخشی واکسن نیز باید مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

با توجه به مطالعات صورت گرفته و متاآنالیز مقالات مشخص می شود در شرایطی که نیاز است هرچه سریع تر تیترا آنتی بادی (HBS-Ab) به سطح حفاظتی برسد روش واکسیناسیون تسریع شده جایگزین مناسبی برای روش معمول واکسیناسیون هپاتیت B است.

تشکر و قدردانی

از کلیه اساتید، دستیاران و پرسنل بخش عفونی بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که در به ثمر رسیدن این تحقیق کمک نمودند تشکر می شود.

- در مسافرت توریست های ساکن کشورهای صنعتی که معمولاً میزان مبتلایان به هپاتیت B بسیار کم تر می باشد به مناطق اندمیک در مسافرینی که قبلاً واکسیناسیون هپاتیت B انجام ندادند نیز روش تسریع شده توصیه می شود.

- در افراد Needle Stick شده با فرد هپاتیت B+ که قبلاً واکسیناسیون انجام ندادند نیز این روش توصیه می شود.

پیشنهاد می شود اندازه گیری تیترا آنتی بادی در مطالعات بعدی با فاصله زمانی بیشتری از آخرین دوز واکسن مجدداً مورد بررسی قرار بگیرد تا میزان اثربخشی این دو پروتکل تزریق در طولانی مدت هم مورد مقایسه قرار گیرد. به همین منظور در بعضی بررسی ها دوز بوستر (چهارم) واکسن در ماه دوازدهم توصیه شده است. همچنین لازم است ارتباط فاکتورهای دیگر در میزان پاسخ دهی به واکسیناسیون در روش متداول و تسریع شده نظیر بیماری های زمینه ای، تعداد سلول های CD4 در بیماران HIV+ و میزان تأثیر داروهای سرکوب کننده ایمنی در پیوند نیز مورد مطالعه بیشتر قرار بگیرد. پیشنهاد می شود اندازه گیری تیترا آنتی بادی در مطالعات بعدی با فاصله زمانی بیشتری از آخرین دوز واکسن مجدداً مورد بررسی قرار بگیرد تا میزان اثربخشی این دو پروتکل

References

1. Koziel MJ, Thio CL. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2010;2059-86.
2. Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. Pathol Biol (Paris). 2010;58(4):288-95.
3. Van Herck K, Leuridan E, Van Damme P. Schedules for hepatitis B vaccination of risk groups: balancing immunogenicity and compliance. Sex Transm Infect. 2007;83(6):426-32.
4. Saltoğlu N, Inal AS, Tasova Y, Kandemir O. Comparison of the accelerated and classic vaccination schedules against Hepatitis B: three-week Hepatitis B vaccination schedule provides immediate and protective immunity. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2003;2:10.
5. Bock HL, Löscher T, Scheiermann N, Baumgarten R, Wiese M, Dutz W, et al. Accelerated Schedule for Hepatitis B Immunization. J Travel Med. 1995;2(4):213-7.
6. Ghadiri K, Vaziri S, Afsharian M, Jahanbaksh A, Mansouri F, Sayad M, et al. Comparison of the accelerated and standard vaccination schedules against hepatitis B in healthcare workers. J Res Med Sci. 2012;17(10):934-7.
7. de Vries-Sluijs TE, Hansen BE, van Doornum GJ, Kauffmann RH, Leyten EM, Mudrikova T, et al. A randomized controlled study of accelerated versus standard hepatitis B vaccination in HIV-positive patients. J Infect Dis. 2011;203(7):984-91.

8. Eardley KS, Jones HE, Osman H, Smith SA. Efficacy of the accelerated hepatitis B vaccination schedule used in haemodialysis patients post-exposure to virus: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):1982-7.
9. Tosun S, Yüçetürk M, Dönmez AB, Gündüz T. Rapid immunization scheme for spouses of individuals established as hepatitis B carriers during premarital tests. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:843134.
10. Asboe D, Rice P, de Ruiter A, Bingham JS. Hepatitis B vaccination schedules in genitourinary medicine clinics. *Genitourin Med.* 1996;72(3):210-2.
11. Hwang LY, Grimes CZ, Tran TQ, Clark A, Xia R, Lai D, et al. Accelerated hepatitis B vaccination schedule among drug users: a randomized controlled trial. *J Infect Dis.* 2010;202(10):1500-9.
12. Connor BA, Blatter MM, Beran J, Zou B, Trofa AF. Rapid and sustained immune response against hepatitis A and B achieved with combined vaccine using an accelerated administration schedule. *J Travel Med.* 2007;14(1):9-15.
13. Asli AA, Moghadami M, Zamiri N, Tolide-Ei HR, Heydari ST, Alavian SM, et al. Vaccination against hepatitis B among prisoners in Iran: accelerated vs. classic vaccination. *Health Policy.* 2011;100(2-3):297-304.