

# کمیته ساماندهی تحقیقات کووید-۱۹ با همکاری کمیته کشوری و کلان منطقه ۳ آمایشی اپیدمیولوژی کووید-۱۹ روش های پایش و ارزشیابی اثرات واکسن کووید-۱۹

گزاره برگ حاضر با هدف ضرورت بستر سازی و سفارش اجرای مطالعات اثربخشی واکسن کووید-۱۹ وارداتی/داخلی و معرفی اجمالی مهم ترین روش های مورد استفاده برای ارزیابی اثرات مستقیم و غیرمستقیم واکسن، اندازه گیری کارایی و اثربخشی تدوین شده است. این گزاره برگ در راستای برنامه ملی استقرار و گسترش واکسیناسیون کرونا در کشور ایران و گروه مخاطب آن سیاست گذاران نظام سلامت و مدیران مرکز مدیریت شبکه و مرکز مدیریت بیماری های واگیردار وزارت بهداشت است.

واکسن های زیادی در نظام های سلامت کشورهای مختلف مورد استفاده قرار گرفته اند. واکسن های جدید قبل از ادغام در برنامه های ایمن سازی بر اساس نتایج مطالعات بالینی از نظر کارایی و ایمنی تاییدیه می گیرند. سازمان جهانی بهداشت اطمینان از اثربخشی واکسن در کشوری که برای بار نخست مورد استفاده قرار می گیرد را یک ضرورت اعلام کرده است. از این رو، انجام مطالعات مشاهده ای به دنبال استفاده عمومی از واکسن با هدف اطمینان از اثربخشی واکسن و تصمیم سازی برای ادامه استفاده از آن اولویت است. این موضوع در رابطه با واکسن های وارداتی و داخلی کووید-۱۹ به دنبال انجام مطالعات بالینی مربوطه در فاز سوم با هدف برآورد اثربخشی آنها نیز مصداق دارد.

در شرایط پاندمی کووید-۱۹، ضرورت دسترسی و استفاده از یک واکسن اثربخش (Efficacious vaccine) برای پیشگیری از ابتلا، مرگ و آثار اقتصادی اجتماعی کووید-۱۹ بر همگان آشکار است. از طرفی در زمان انتشار این گزاره برگ ۲۰ واکسن در فاز سوم مطالعات بالینی هستند و ۱۰ واکسن نیز تاییدیه استفاده به شکل محدود یا کامل در کشورهای مختلف جهان را دارا هستند.

## ضرورت انجام مطالعات اثربخشی واکسن های کووید-۱۹

## ملاحظات مطالعات کارایی و اثربخشی واکسن

در ارزیابی اثربخشی واکسن ها به ویژه کووید-۱۹، علاوه بر پیامدهای شدید ابتلا و مرگ، سایر پیامدهای مهم در ارزیابی اثربخشی واکسن مانند پیشگیری از عفونت، پیشگیری از بیماری و پیشگیری از انتقال بیماری بدنبال دریافت واکسن مورد نظر است. همین طور توجه به ملاحظات طراحی مطالعات بالینی کارایی واکسن به دلیل تأثیر پذیری از متغیرهای مخدوشگر مانند جنس، سن، نوع مواجهه، کمیت و کیفیت استفاده از وسایل حفاظت فردی و رفتارهای جستجوی مراقبت بسیار مهم است. در تعریف پیامدهای مورد مطالعه در مطالعات کارایی/اثربخشی واکسن، باید تعاریف استاندارد کمی شده و دارای قابلیت مقایسه برای قضاوت درباره اثر واکسن در جوامع مختلف مورد استفاده قرار گیرد.

**کارایی (Efficacy):** منظور از کارایی درصد کاهش در بروز بیماری مورد هدف واکسن جدید در گروه واکسینه شده در مقایسه با گروه واکسینه نشده است که عموماً در مطالعات بالینی واکسن (RCT) و در شرایط مطلوب در مطالعه (نه در فیلد) محاسبه می گردد.

**اثربخشی (Effectiveness):** منظور از اثربخشی نیز همان درصد کاهش در بروز بیماری مورد هدف واکسن جدید در گروه واکسینه شده در مقایسه با گروه واکسینه نشده است که در شرایط واقعی و معمول استفاده از واکسن در نظام سلامت برآورد می گردد.

**اثر (Impact):** منظور از اثرات یک واکسن، کمی کردن میزان کاهش بیماری در سطح جمعیت به دنبال اضافه کردن واکسن آن بیماری است. اثر واکسن به صورت درصد کاهش یا تغییر در میزان بروز یک بیماری بیان می شود و مجموعه ای از عوامل مانند اثربخشی واکسن، پوشش واکسن، ایمنی گروهی و اثرات غیرمستقیم واکسن در آن موثر هستند.

## کارایی، اثربخشی و اثرات واکسن جدید

## روش‌های بر آورده اثر، کارایی و اثربخشی واکسن

در جدول زیر مهم‌ترین روش‌های اندازه‌گیری اثر، کارایی و اثربخشی واکسن‌های جدید آورده شده است. در ادامه نیز به طور خلاصه کاربرد و امکان‌سنجی استفاده از هر یک از روش‌ها با توجه به واکسن کووید-۱۹ بیان شده است.

**کارآزمایی شاهددار تصادفی شده:** این طرح مطالعه ایده آل‌ترین روش برای اندازه‌گیری کارایی واکسن‌های جدید است. مهم‌ترین چالش روش شناختی مرتبط با این مطالعه، ملاحظات اخلاقی است که مانع سهولت اجرای مطالعه است. در حال حاضر مطالعات کارآزمایی بالینی ارزیابی کارایی واکسن‌های کووید-۱۹ با این روش در حال انجام است.

**طرح ادغام مرحله ای واکسن جدید:** در طرح مرحله ای، اضافه کردن واکسن در برنامه کشوری ایمن سازی بنا به دلایل لجستیکی و مالی مرحله به مرحله صورت می‌گیرد و در فاصله بین مراحل فرصت اجرای یک مطالعه کارآزمایی با هدف اندازه‌گیری اثربخشی واکسن مورد نظر فراهم می‌گردد. به دلیل ملاحظات فنی و عدالت در سلامت، محدودیت در استفاده از آن برای سایر واکسن‌ها وجود داشته است. با این وجود، در شرایط کنونی توزیع مرحله ای واکسن کووید-۱۹، این روش می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد.

**مطالعه همگروهی:** اجرای مطالعات همگروهی و پیگیری افراد واکسینه شده با واکسن جدید به عنوان گروه مواجهه یافته و افراد واکسینه نشده با واکسن جدید به عنوان گروه مواجهه نیافته، روش دقیق و مناسبی برای اندازه‌گیری اثربخشی واکسن است. منابع موجود کاربرد این نوع مطالعات در اثربخشی واکسن را صرفاً در شرایط رخداد طغیان عنوان کرده است. از این رو، شرایط کنونی پاندمی کووید-۱۹ و به دنبال آن بروز بالای این بیماری یکی از بهترین شرایط استفاده از مطالعات همگروهی برای برآورد اثربخشی واکسن کووید-۱۹ را رقم زده است. در این نوع طرح مطالعه، امکان محاسبه میزان بروز و خطر نسبی با مقایسه بروز بیماری در گروه‌های دریافت کننده واکسن و واکسینه نشده وجود دارد.

**مطالعه مورد-شاهدی:** مطالعات مورد-شاهدی کاربرد گسترده‌ای در اندازه‌گیری اثربخشی واکسن‌های جدید دارند. در این نوع مطالعات، سابقه دریافت واکسن در موارد بیماری ناشی از کرونا و پروسه به عنوان گروه مورد و گروه شاهد یعنی افراد غیر مبتلا به کووید-۱۹ مورد بررسی قرار می‌گیرد. بهترین زمان اجرای مطالعات مورد-شاهدی برای ارزیابی اثربخشی واکسن در دوره زمانی ابتدای شروع واکسن است چرا که با افزایش پوشش واکسن، این نوع مطالعات تحت تأثیر مخدوشگرها قرار می‌گیرند. انتخاب گروه مورد به طور معمول از نظام مراقبت و ثبت مبتنی بر جمعیت کووید-۱۹ صورت می‌گیرد. گروه شاهد نیز باید معرف همان جمعیتی باشد که موارد از آنها شناسایی شده است. استفاده از این طرح مطالعه در مقایسه با سایر روش‌ها به مراتب دارای سهولت اجرایی و هزینه کمتری است. با این وجود، تورش انتخاب و مخدوش شوندگی در کنار استفاده از موارد جدید در گروه مورد، مهم‌ترین چالش‌های استفاده از این روش است. استفاده از همسان سازی و انتخاب گروه‌های کنترل چندگانه توصیه می‌شود.

**مطالعه همگروهی Indirect:** این مطالعه در واقع یک نوع مطالعه مورد-شاهدی است که در آن سابقه دریافت واکسن در موارد بیماری مرتبط با سروتیپ‌های اختصاصی واکسن با موارد بیماری ناشی از سروتیپ‌هایی که در واکسن گنجانده نشده است، بررسی می‌گردد. استفاده از این روش صرفاً در رابطه با واریانت‌های کووید-۱۹، با دسترسی به امکانات آزمایشگاهی لازم، اطمینان از افتراق و شناسایی پیامدهای ابتلا به واریانت‌های کووید-۱۹ و محدودیت واکسن مصرفی برای پاسخ ایمنی در مقابل واریانت‌های جدید مصداق احتمالی خواهد داشت.

**روش غربالگری:** یکی از روش‌های ساده و ارزان برای برآورد اثربخشی واکسن جدید است. روش غربالگری مبتنی بر مقایسه نسبت موارد بیماری واکسینه شده با نسبت جمعیت واکسینه شده است. در واقع بجای مقایسه با گروه کنترل مقایسه با کل جمعیت صورت می‌گیرد. برای محاسبه درصد اثربخشی نیاز به اطلاعات درصد موارد بیماری دارای سابقه واکسن و درصد جمعیت هدف واکسینه شده است.

روش‌های اندازه‌گیری اثر، کارایی و اثربخشی واکسن‌های جدید

اندازه‌گیری کارایی و اثربخشی واکسن (Vaccine Efficacy/Effectiveness)	رویکرد پایش روند بیماری مرتبط با واکسن و مطالعات مشاهده ای (Impact)
کارآزمایی بالینی	راه اندازی نظام مراقبت مبتنی بر جمعیت
طرح ادغام مرحله ای واکسن	راه اندازی نظام مراقبت دیده ور
مطالعه همگروهی	مطالعه مورد-شاهدی
مطالعه مورد-شاهدی	مطالعه همگروهی Indirect
روش غربالگری	بررسی‌های اپیدمیولوژیک دوره ای

## ۵ رویکرد پایش روند و اثرات واکسن

روش‌های اپیدمیولوژیک مشاهده ای متنوعی از جمله مطالعات مشاهده ای تحلیل روند برای ارزیابی اثر و اثربخشی واکسن‌های جدید یا در حال استفاده مورد استفاده قرار می‌گیرد. مهم‌ترین چالش مرتبط با استفاده از این روش‌ها، تأثیرپذیری آنها از هرگونه تغییرات در نظام مراقبت و ثبت پیامدهای بیماری مورد نظر است. برای مثال، تغییر در رفتارهای جستجوی مراقبت، مداخلات غیرمرتبط با واکسن روی

بیماری و تغییرات حاصل از روند زمانی می‌تواند بررسی اثرات یک واکسن را مخدوش کند.

نظام مراقبت مبتنی بر جمعیت: در شرایط کنونی پاندمی کووید-۱۹ و با توجه به وجود نظام مراقبت جاری این بیماری در کشور، می‌توان از آن به عنوان مبنایی برای ارزیابی اثرات واکسن همزمان با لحاظ نمودن سایر مداخلات بهره برد.

بررسی‌های دوره ای: انجام بررسی‌های دوره ای با روش مطالعات پیمایشی یا همان مطالعات سرواپیدمیولوژی می‌تواند در برآورد اثرات غیرمستقیم واکسن کمک کننده باشد. این روش در جمعیت‌های بسته و مراکز تجمعی که دارای پوشش واکسیناسیون کامل با کووید-۱۹ نیستند، قابل استفاده است.

## نتیجه‌گیری و پیشنهادات

ارزیابی کارایی و اثربخشی هر واکسنی پیچیده و دشوار است. این پیچیدگی در رابطه با واکسن بیماری کووید-۱۹ به دلیل کافی نبودن دانش موجود درباره ویروس، تظاهرات بالینی و پاسخ ایمنی به مراتب دشوارتر است. پیشنهاد می‌گردد موضوع پایش و ارزشیابی اثرات و مطالعات اثربخشی واکسن کووید-۱۹ در اولویت برنامه ملی استقرار و گسترش واکسیناسیون کرونا قرار گیرد. همین‌طور مطالعات اثربخشی واکسن مورد استفاده و بسترسازی اجرای آن در فهرست اولویت‌های پژوهشی قرار گرفته و اجرا گردد. علاوه بر برنامه ریزی برای برآورد اثربخشی واکسن‌های کووید-۱۹، تقویت نظام مراقبت عوارض احتمالی آنها همراه با انجام پژوهش‌های اندازه‌گیری پیامدهای نامطلوب متعاقب ایمن سازی مرتبط با هر یک از واکسن‌ها نیز پیشنهاد می‌گردد.

نویسنده: دکتر منوچهر کریمی (استاد گروه اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت و عضو مرکز تحقیقات علوم بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی همدان)

References  
 1. Karami M, Zahraei S, Gouya M. Methods of Measuring and Monitoring the Impact of Pentavalent and Streptococcus Pneumonia Vaccines in Iran. Iranian Journal of Epidemiology. 2017;12(4):22-7.  
 2. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KR, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. The lancet infectious diseases. 2020.  
 3. Verani JR, Baqui AH, Broome CV, Cherian T, Cohen C, Farrar JL, et al. Case-control vaccine effectiveness studies: Preparation, design, and enrollment of cases and controls. Vaccine. 2017;35(25):3295-302.  
 4. Karami M, Zahraei SM, Gouya MM. Perspective of Iranian vaccine-preventable diseases surveillance system in the era of newly introduced pentavalent vaccine: possibility of implementing a sentinel hospital-based surveillance system. Iranian journal of public health. 2015;44(12):1712.