ĐẶC ĐIỂM CÁC TRƯỜNG HỢP NHẬP VIỆN TRONG MỘT NGHIÊN CỨU THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG VẮC XIN TRÊN TRẺ NHŨ NHI TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Trọng Toàn[1]*, Trần Thị Kim Ngân[1], Lê Thị Tường Vy[1], Đoàn Ý Uyên[1], Trần Linh Phương[1], Trần Ngọc Hữu[1], Kim Mulholland[2]

[1]Đơn vị Thử Nghiệm Lâm Sàng, Khoa Kiểm soát phòng ngừa dịch bệnh, Viện Pasteur Tp. HCM

[2]Trường đại học Menzies – Úc

TÓM TẮT

Trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (TNLS), tất cả các trường hợp nhập viện do bất kỳ nguyên nhân gì đều phải được báo cáo. Việc phân tích đặc điểm các trường hợp này trong một nghiên cứu TNLS ở trẻ nhỏ có thể cung cấp thông tin về tỷ lệ, tần suất nhập viện ở trẻ và các yếu tố liên quan.Phương pháp nghiên cứu Mô tả hồi cứu dựa trên 152 báo cáo các trường hợp nhập viện trong TNLS vắc xin phế cầu tiến hành trên trẻ nhũ nhi trong thời gian từ 10/2013 đến 04/2016. Hầu hết các trường hợp nhập viện đều không liên quan đến vắc xin, tỷ suất xuất hiện ca nhập viện là 71,8/1000 trẻ-năm. 36,8% các ca nhập viện đã nhập viện từ 2 đến 4 lần. Bệnh về hô hấp (48,7%), tiêu hóa (16,4%), tay chân miệng (9,9%) và nhiễm siêu vi (7,2%) là các nguyên nhân nhập viện chủ yếu. Tỉ lệ nhập viện trong từng nhóm tuổi được ghi nhận như sau: 40,7% ở trẻ dưới 6 tháng tuổi và 38% trong nhóm trẻ 7-12 tháng tuổi. Tỷ suất nhập viện trong nghiên cứu này thấp hơn tỷ lệ ghi nhận trong các nghiên cứu TNLS trước đây tại Việt Nam. Nguyên nhân nhập viện cũng chủ yếu là các bệnh thường gặp ở trẻ nhỏ (hô hấp, tiêu hóa, tay chân miệng và NSV) và không liên quan vắc xin. Việc tiêm nhiều mũi vắc xin hơn không làm tăng tỉ lệ nhập viện trong cùng nhóm tuổi. Tỉ lệ nhập viện trong nhóm trẻ < 12 tháng tuổi cao hơn 2,5 lần so với nhóm >12 tháng tuổi. Kết luận cho thấy

Tỷ suất xuất hiện ca nhập viện trong nghiên cứu là 71,8/1000 trẻ-năm trong đó 36,8% ca nhập viện từ 2 lần trở lên. 86,2 % ca nhập viện vì bệnh liên quan đường hô hấp, bệnh đường tiêu hóa, nhiễm siêu vi hoặc tay chân miệng.

Từ khóa: nhập viện nhũ nhi, tỉ lệ nhập viện, phế cầu, SAE

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phát hiện, đánh giá các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) theo qui định quốc tế về thực hành lâm sàng tốt (GCP) trong các thử nghiệm lâm sàng là yêu cầu bắt buộc. 100% các trường hợp SAE đều phải được phát hiện và báo cáo kịp thời dù có hay không có liên quan đến sản phẩm nghiên cứu. Qua các TNLS triển khai trước đây tại Việt Nam, đa số các trường hợp SAE là do nhập viện thông thường, ít có liên quan đến vắc xin nghiên cứu. Mục tiêu của nghiên cứu này là nhằm ước tính tỷ lệ, tần suất xuất hiện ca nhập viện và các yếu tố liên quan trong một TNLS vắc xin trên trẻ nhũ nhi – lứa tuổi tiêm chủng và có tần suất nhập viện cao.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên số liệu báo cáo SAE trong nghiên cứu TNLS vắc xin phế cầu ở trẻ nhũ nhi. Mẫu báo cáo SAE theo mẫu qui định của BYT. Số liệu được nhập và phân tích bằng Stata 12.0.

*Tác giả: Nguyễn Trọng Toàn

Địa chỉ: Viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh

Email: nguyentrongtoan2011@gmail.com

Nghiên cứu TNLS vắc xin phế cầu là nghiên cứu mở, phân bố ngẫu nhiên có nhóm chứng nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả các liệu trình tiêm vắc xin phế cầu cộng hợp (PCV) khác nhau trên trẻ nhũ nhi tiến hành tại TPHCM. 1401 trẻ tham gia vào nghiên cứu đã được chia thành 7 nhóm bao gồm 5 nhóm (A,B,C,D,EV - 1001 trẻ) được tiêm vắc xin PCV đồng thời với vắc xin DTaP-IPV-Hib-HBV (Infanrix Hexa) theo các lịch tiêm khác nhau từ 2 tháng tuổi; một nhóm (F – 200 trẻ) chỉ tiêm DTaP-IPV-Hib-HBV (Infanrix Hexa) theo lịch tiêm lúc 2,3,4 tháng tuổi sau đó tiêm PCV lúc 18 tháng tuổi và một nhóm chứng (G – 200 trẻ). Các trẻ nhóm A-F được thu tuyển lúc 2 tháng tuổi và sẽ được theo dõi trong 18-20 tháng, trẻ nhóm G được thu tuyển lúc 18 tháng và theo dõi trong 6 tháng. Trẻ đầu tiên được thu tuyển và tiêm vắc xin vào tháng 10/2013. Tiến trình thu tuyển vẫn đang tiến hành và đã thu tuyển 1315 trẻ và nghiên cứu đang tiếp tục triển khai để tiêm các mũi còn lại cho trẻ. Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức của trường Đại học Menzies (Úc) và Ban đánh giá đạo đức BYT Việt Nam.

III. KẾT QUẢ

3.1 Thông tin chung về nghiên cứu TNLS

Sau 31 tháng thu tuyển, tiêm và theo dõi, có 1315 trẻ tham gia nghiên cứu TNLS vắc xin phế cầu, tổng thời gian đã theo dõi là 1183 trẻ-năm. Số tháng theo dõi trung bình là 16,4 tháng/trẻ, trẻ được theo dõi ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 22 tháng tính từ thời điểm được thu tuyển.

3.2 Tỷ suất xuất hiện các trường hợp nhập viện

Có 152 trường hợp nhập viện được phát hiện và báo cáo trong thời gian từ 10/2013 đến 04/2016 trong đó có 96 trẻ (63,1%) nhập viện lần đầu và 36,8% trẻ nhập viện từ 2 lần trở lên (19 trẻ nhập viện lần 2, 3 trường hợp trẻ nhập viện lần 3,1 trường hợp trẻ đã nhập viện lần 4, 1 trường hợp trẻ nhập viện lần 5).

Tỷ suất xuất hiện ca nhập viện trong nghiên cứu tính theo thời gian theo dõi là 71,8/1000 trẻ-năm (6/1000 trẻ-tháng).

3.3 Đặc điểm các trường hợp nhập viện

3.3.1 Phân bố theo giới tính và tuổi

Không có sự khác biệt về giới giữa các trường hợp nhập viện được phát hiện trong nghiên cứu. Tỷ số bé trai:gái là 87:65.

Trong số 152 trường hợp nhập viện, 40,7 % trẻ dưới 6 tháng tuổi và 38% trẻ từ 7-12 tháng tuổi.

3.3.2. Phân bố theo nhóm nghiên cứu và lịch tiêm

Trong 120 trẻ nhập viện, có 18 trẻ thuộc nhóm các trẻ chỉ tiêm Infanrix Hexa (16 trẻ nhóm F và 2 trẻ nhóm G) và 102 ca xảy ra trên trẻ tiêm đồng thời PCV với Infanrix Hexa (tiêm nhiều mũi tiêm hơn). Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhập viện giữa 2 nhóm. Điều này cho thấy nhóm trẻ nhận nhiều mũi tiêm hơn không gia tăng tỉ lệ nhập viện (Bảng 1).

Bảng 1. Tỷ lệ xuất hiện ca nhập viện trong các nhóm

Số trẻ	Nhóm tiêm PCV đồng thời với Infanrix Hexa	Nhóm chỉ tiêm Infanrix Hexa (Nhóm F)	Tần số
Nhập viện	102	16	118
Không nhập viện	899	184	1083
TS đối tượng tham gia	1001	200	1201
Tỷ lệ nhập viện	10,2%	8%	10,9%

3.3.3. Phân bố theo chẩn đoán lâm sàng

Trong tổng số 152 trường hợp nhập viện, có 48,7% ca được chẩn đoán lâm sàng là bệnh về hô hấp, 16,4% là bệnh về tiêu hóa, 9,9% tay chân miệng và 7,2% nhiễm siêu vi. (Bảng 2)

Bảng 2. Phân bố theo nguyên nhân nhập viện

Chẩn đoán	Tần số	Tỉ lệ
Bệnh hô hấp	74	48,7%
Bệnh tiêu hóa	25	16,4%
Tay chân miệng	15	9,9%
Nhiễm siêu vi	11	7,2%
Lồng ruột	4	2,6%
Sốt xuất huyết	4	2,6%
Nhiễm trùng huyết	2	1,3%
Sốt co giật	2	1,3%
Các bệnh khác	15	10%

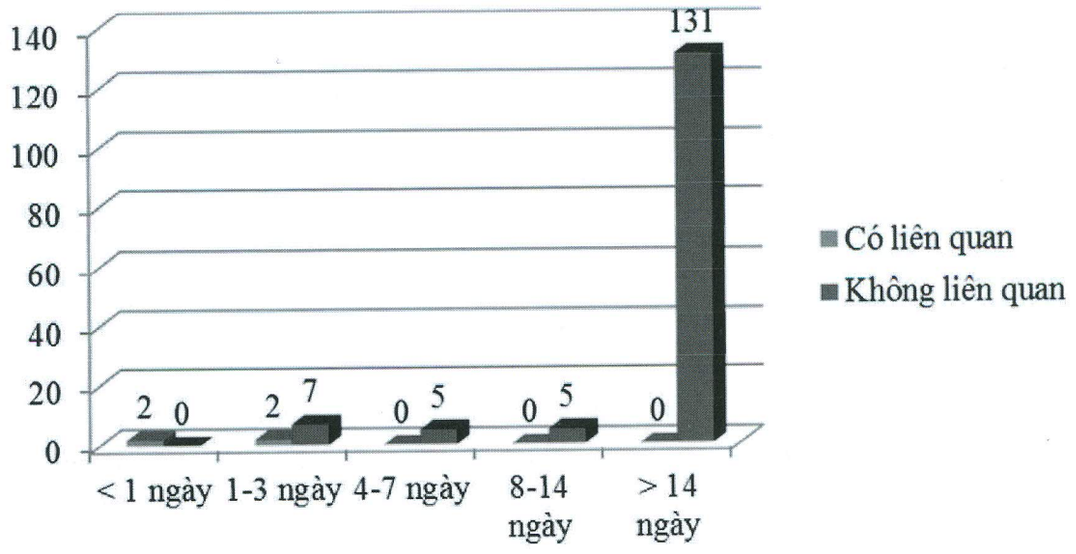
3.3.4. Mối liên quan với vắc xin nghiên cứu

Trong tổng số 152 ca nhập viện, 148/152 ca được chủ nhiệm đề tài và các hội đồng khoa học và đạo đức cơ sở nhận định bước đầu không liên quan hoặc ít có khả năng liên quan vắc xin nghiên cứu. Có 4/152 ca được đánh giá có thể có liên quan, bao gồm các trường hợp đau tại chỗ tiêm, nhiễm siêu vi, tiêu chảy cấp và sốt nhiễm trùng. Lý do nhận định các trường hợp này có thể liên quan chủ yếu do xảy ra trong vòng 3 ngày sau tiêm.

3.3.5. Thời điểm nhập viện tính từ mũi tiêm vắc xin gần nhất và mối liên quan với vắc xin

Phần lớn các trường hợp nhập viện vào thời điểm sau 14 ngày sau khi tiêm (Hình 1), ca xuất hiện sớm nhất là 2 giờ sau tiêm (đau nơi tiêm) và ca muộn nhất là 157 ngày sau tiêm (bệnh tay chân miệng).

Có 11/152 (7,2%) ca nhập viện trong vòng 3 ngày sau tiêm. Đây là khoảng thời gian mà các ca nhập viện được xem xét và đánh giá có khả năng liên quan đến việc tiêm vắc xin. Các trường hợp nhập viện sau ngày 14 sau tiêm thường được xem như không còn liên quan đến việc tiêm vắc xin.



Hình 1. Phân bố ca nhập viện theo thời điểm nhập viện (tính từ mũi tiêm gần nhất) và mối liên quan với vắc xin

3.3.6. Cách phát hiện/nhận diện các trường hợp nhập viện và phân bố ca nhập viện theo tuyến bệnh viện

Tỷ lệ các ca nhập viện chỉ được phát hiện thông qua các đợt thăm khám theo lịch hẹn của trẻ chiếm 45,5%. Tỷ lệ phụ huynh chủ động khai báo ngay cho bác sĩ nghiên cứu khi trẻ nhập viện chiếm tỷ lệ thấp hơn (41,6%).

Tỷ lệ phụ huynh chủ động thông báo ngay cho nhóm nghiên cứu khi trẻ nhập viện đã tăng theo thời gian (từ 29,8% tăng lên 54,9%).

Tỷ lệ trẻ nhập viện vào bệnh viện được đề xuất trong nghiên cứu (Bệnh viện Nhi Đồng 2 – BVNĐ2) chiếm cao nhất (82,2%), tuy nhiên, trẻ cũng đã nhập viện vào một số bệnh viện khác trên địa bàn TPHCM (17,1%) hoặc các tỉnh (0,7%).

Tỷ lệ các trường hợp nhập viện tại các tuyến bệnh viện khác ngoài nghiên cứu được cả thiện theo thời gian triển khai.

IV. BÀN LUẬN

Sau thời gian triển khai nghiên cứu, có 152 trường hợp nhập viện được phát hiện và báo cáo, tỷ suất xuất hiện ca nhập viện là 71,8/1000 trẻ-năm theo dõi hay 8/1.000 trẻ-tháng theo dõi. Tỷ suất này thấp hơn so với kết quả tương tự ghi nhận được trong nghiên cứu TNLS vắc xin Quinvaxem tại Long An (cũng trên trẻ nhũ nhi và theo dõi trong 1 năm): tỷ suất xuất hiện SAE do nhập viện là 83,9/1000 trẻ-năm [4]. So sánh với nghiên cứu đánh giá an toàn của PCV-10 khi tiêm đồng thời với DTP-IPV-Hib-HBV tiến hành tại BVNĐ2 vào năm 2010, tỷ suất này là 80/1000 trẻ-năm [3]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu tại Long An hay tại BVNĐ2 có thể do sự khác nhau trong hệ thống giám sát phát hiện, thời điểm triển khai, địa bàn triển khai và thời gian theo dõi trẻ.

Theo lịch tiêm trong nghiên cứu, trẻ trong nhóm nghiên cứu (tiêm PCV và Infanrix hexa) nhận nhiều mũi tiêm hơn trẻ trong nhóm chứng (chỉ tiêm Infanrix hexa), tuy nhiên, không có sự khác biệt nào về tỉ

lệ nhập viện giữa hai nhóm này và các trường hợp nhập viện cũng không liên quan vắc xin mà hầu hết là do các bệnh thường gặp ở trẻ. Tỉ lệ nhập viện ở trẻ dưới 12 tháng tuổi cao hơn trẻ trên 12 tháng tuổi phù hợp mô hình bệnh tật ở trẻ nhỏ.

Có 48,7% trẻ nhập viện vì bệnh liên quan đường hô hấp, bệnh tiêu hóa, nhiễm siêu vi hoặc tay chân miệng. Tỷ lệ nhập viện do bệnh hô hấp là 37,8/1.000 trẻ-năm. Kết quả này tương tự tỷ lệ trẻ < 1 tuổi nhập viện vì bệnh viêm phế quản/phổi tại Mỹ năm 2000 (32,2/1000 trẻ-năm) và tương tự tỉ lệ ở trẻ < 4 tuổi tại Canada (39/1000 trẻ-năm) [1,2]. Việc có gần 50% trẻ nhập viện trong nghiên cứu này gợi ý cần có các nghiên cứu mở rộng thêm nhằm tìm tác nhân gây bệnh hô hấp ở trẻ nhóm tuổi này ngoài tác nhân phế cầu khuẩn.

Tỷ lệ phụ huynh chủ động khai báo ngay cho bác sĩ nghiên cứu khi có các trường hợp nhập viện chưa cao cho thấy nghiên cứu cần triển khai thêm các biện pháp tuyên truyền, tư vấn cũng như tầm soát chủ động nhằm tăng khả năng phát hiện. Tỷ lệ phụ huynh chủ động khai báo được cải thiện theo thời gian cho thấy hoạt động này là cần thiết và khả thi và đây là điểm mạnh trong công tác tổ chức, triển khai của đề tài.

V. KẾT LUẬN

Tỷ suất xuất hiện ca nhập viện do bất kỳ nguyên nhân nào trong nghiên cứu TNLS vắc xin trên trẻ nhũ nhi là 71,8/1000 trẻ-năm theo dõi hay 6/1.000 trẻ-tháng theo dõi.

Có 48,7% trẻ nhập viện vì bệnh liên quan đường hô hấp. Tỷ lệ nhập viện do bệnh hô hấp là 37,8/1.000 trẻ-năm.

Việc tiêm nhiều mũi vắc xin không làm tăng tỉ lệ nhập viện ở trẻ và tỉ lệ nhập viện ở trẻ < 12 tháng tuổi cao gấp đôi so với trẻ nhóm tuổi lớn hơn (> 12 tháng tuổi).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Increasing Incidence of Hospitalization for Bronchiolitis among Canadian Children, 1980–2000
2. Hospital Stays for Children, 2009
3. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: a randomised, controlled trial.
4. Báo cáo nghiệm thu đề tài "Đánh giá tính an toàn và sinh miễn dịch của vắc xin Quinvaxem trên trẻ em Việt nam". Viện Pasteur TPHCM. 2012

CHARACTERISTICS OF HOSPITALIZED INFANTS IN A VACCINE TRIAL IN VIET NAM

Nguyen Trong Toan[1], Tran Thị Kim Ngan[1], Le Thi Tuong Vy[1], Doan Y Uyen[1], Tran Linh Phuong[1], Tran Ngoc Huu[1], Kim Mulholland[2]

[1]Clinical Research Unit, Department for Disease control and prevention, Pasteur Institute in Ho Chi Minh city

[2]Menzies University - Australia

In a clinical trial, all hospitalized cases should be reported. Characteristics analysis of these cases in a vaccine trial in infant will provide an hospitalized infant rate and induced factors. Retrospective description study based on all 152 hospitalized cases reported from Oct 2014 to April 2016 of the Pneumoccocal vaccine trial in Vietnam. Results showed that almost of hospitalized cases were unrelated to study vaccine with the incidence 71,8/1000 child-year. 36,8% among hospitalized case is repeated admission (2-4 times). These cases are essentially clinical diagnosed respiratory (48,7%), gastroenteritis (16,4%), hand foot and mouth disease (9,9%) and viral infection (7,2%). Hospitalized proprotion in each group: 40,7% in subject under 6 months and 38% in subject 7-12 months of age. Incidence of hospitalized infant in this study is higher than previous data of infants in developped countries and former vaccine trials conducting in Vietnamese infants. Respiratory or viral infection or gastroenteritis or hand foot and mouth disease was the main and common admission in infant. The number of dose do not increase hospitalized rates in same age group. The hospitalized proprotion is higher in child under 12 months than in over 12 months of age. The study showed that incidence of occurring hospitalized case in the study was 71.8/1000 child-year, 36.8% hospitalized case is repeated admission. 86% hospitalized cases were diagnosed with respiratory or gastroenteritis or viral infection or hand foot and mouth disease.

Keywords: hospitalized infant, hospitalization rate, SAE, PCV