

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

**Nguyễn Trọng Toàn^{1*}, Trần Thị Kim Ngân¹, Lê Thị Tường Vy¹, Đoàn Ý Uyên¹,
Trần Ngọc Hữu¹, Kim Mulholland²**

¹*Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh*

²*Trường đại học Menzies - Úc*

TÓM TẮT

Phân tích đặc điểm các trường hợp báo cáo Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) do nhập viện trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (TNLS) ở trẻ em sẽ giúp ước tính tỷ lệ, tần suất nhập viện ở lứa tuổi này và các yếu tố liên quan đến việc phát hiện, báo cáo sớm ca nhập viện trong nghiên cứu TNLS. Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên 101 báo cáo SAE do nhập viện trong một TNLS vắc xin phế cầu tiến hành trên 1201 trẻ từ 10/2013 đến 04/2015. Kết quả cho thấy hầu hết các trường hợp nhập viện đều không liên quan đến vắc xin (96%), tỷ suất xuất hiện ca nhập viện là 96,8/1000 trẻ-năm. 13,8% các ca nhập viện đã nhập viện từ 2 đến 4 lần. Bệnh về hô hấp (54%), nhiễm siêu vi (17%) và kể đến là tiêu hóa (15%) là các nguyên nhân nhập viện chủ yếu. 52% trường hợp nhập viện khi trẻ < 6 tháng tuổi và 44,5% trường hợp nhập viện khi trẻ được 7-12 tháng tuổi. Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ nhập viện trong nhóm tiêm vắc xin nghiên cứu và nhóm chứng. Tỷ lệ các trường hợp nhập viện được phát hiện sớm, chủ động cũng như tỷ lệ nhập viện tại đúng bệnh viện được chỉ định trong nghiên cứu chưa cao nhưng tăng dần theo thời gian. Trẻ tiêm nhiều mũi vắc xin hơn trong nhóm nghiên cứu không làm tăng nguy cơ nhập viện ở trẻ nhũ nhi so với nhóm chứng.

Từ khóa: vắc xin, thử nghiệm lâm sàng, trẻ em

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. Phân tích đặc điểm các trường hợp nhập viện được báo cáo trong một nghiên cứu TNLS, nhất là TNLS vắc xin trên trẻ nhũ nhi – lứa tuổi tiêm chủng và có tần suất nhập viện cao – sẽ giúp ước tính tỷ lệ, tần suất xuất hiện ca nhập viện và các yếu tố liên quan nhằm hỗ trợ thông tin cho việc triển khai các TNLS sau này.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên số liệu báo cáo. Tất cả các trường hợp SAE của một nghiên cứu TNLS vắc xin phế cầu trên trẻ nhũ nhi được đưa vào phân tích. Mẫu báo cáo SAE theo mẫu qui định của BYT.

Đây là một nghiên cứu TNLS có nhóm chứng nhằm đánh giá hiệu quả các liều trình tiêm vắc xin phế cầu cộng hợp (PCV) khác nhau trên trẻ em nhũ nhi tiêm hành tại TPHCM. 1201 trẻ tham gia vào nghiên cứu đã được chia thành 6 nhóm bao gồm 5 nhóm (1001 trẻ) được tiêm vắc xin PCV đồng thời với vắc xin DTaP-IPV-Hib-HBV (Infanrix Hexa) theo các lịch tiêm khác nhau và 1 nhóm (200 trẻ) chỉ tiêm DTaP-IPV-Hib-HBV (Infanrix Hexa) theo lịch tiêm lúc 2, 3, 4 tháng tuổi.

*Tác giả: Nguyễn Trọng Toàn

Địa chỉ: Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

Điện thoại: 0913.565.681

Email: nguyentrongtoan2011@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/03/2015

Ngày phản biện: 27/04/2015

Ngày đăng bài: 08/06/2015

III. KẾT QUẢ

3.1 Thông tin chung về nghiên cứu TNLS

Sau 19 tháng thu tuyển và theo dõi, có 1201 trẻ tham gia nghiên cứu TNLS vắc xin phế cầu, tổng thời gian đã theo dõi là 1043 trẻ - năm. Số tháng theo dõi trung bình là 10,4 tháng/trẻ, trẻ được theo dõi ngắn nhất là 4 tháng và dài nhất là 19 tháng tính từ thời điểm được thu tuyển.

3.2 Tỷ suất xuất hiện các trường hợp nhập viện

Có 101 trường hợp nhập viện được phát hiện và báo cáo từ 10/2013 đến 04/2015 trong đó có 87 trẻ nhập viện lần đầu, 11 trẻ nhập viện 2 lần, 2 trường hợp trẻ nhập viện 3 lần và 1 trường hợp trẻ đã nhập viện 4 lần. Tỷ lệ nhập viện lặp lại ở trẻ chiếm 13,8% tổng số ca nhập viện và 1,2% trong tổng số trẻ tham gia.

Tỷ suất xuất hiện ca nhập viện trong nghiên cứu tính theo thời gian theo dõi là 96,8/1000 trẻ-năm (8/1000 trẻ-tháng).

3.3 Đặc điểm các trường hợp nhập viện

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 lệ bé trai/gái là 46:55. 53/101 (52%) trường hợp nhập viện vào thời điểm trẻ được 2-6 tháng tuổi và 45/101 trẻ (44,5%) nhập viện khi trẻ được 7-12 tháng tuổi.

Phân bố theo nhóm nghiên cứu và lịch tiêm: Trong 101 ca nhập viện, có 13 ca xảy ra trong nhóm các trẻ thuộc nhóm chứng và 88 ca xảy ra trên trẻ thuộc nhóm nghiên cứu. Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhập viện giữa 2 nhóm. (Bảng 1).

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

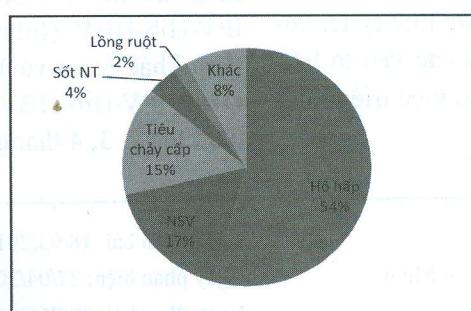
Nhóm nghiên cứu*	Nhóm chứng**	TS
Nhập viện	88	13
Không nhập viện	913	187
TS đối tượng tham gia	1001	200
Tỷ lệ nhập viện	8,7%	6,5%
AR (Absolute risk)	0,0229 (KTC95%: -0,019:0,065)	1,100
RR (Relative risk)	1,352 (KTC95%: 0,776:2,357)	1201
OR (Odds ratio)	1,386 (KTC95%: 0,706:2,529)	8,4%
Chi ² = 1,14 p = 0,28		

*: Infanix Haxa + PCV

**: Infanix Haxa

Phân bố theo chẩn đoán lâm sàng. Theo kết quả nghiên cứu, trong tổng số 101 trường hợp, có 54% ca được chẩn đoán lâm sàng là bệnh về

hở hấp (chiếm tỷ lệ 52,7/1.000 trẻ-năm), kế đến là nhiễm siêu vi (17%) và tiêu chảy cấp (15%). Hình 1).

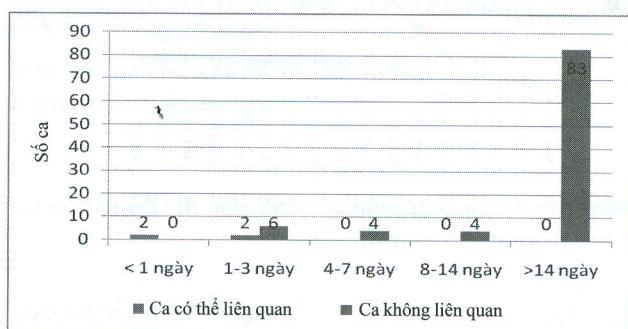


Hình 1. Phân bố theo nguyên nhân nhập viện

Mối liên quan với vắc xin nghiên cứu: Trong tổng số 101 ca nhập viện, 97/101 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 4/101 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 biến cố xảy ra trong vòng 3 ngày sau tiêm.

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 14 ngày sau khi tiêm (Hình 2), 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).



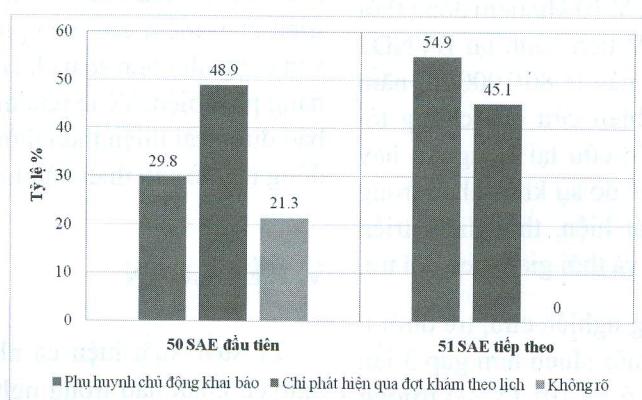
Hình 2. Phân bố theo thời điểm xuất hiện sau mũi tiêm gần nhất và mối liên quan với vắc xin

Cách phát hiện/nhận diện các trường hợp nhập 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 khai báo ngay cho nhóm nghiên cứu khi trẻ nhập viện đã tăng theo thời gian (từ 29,8% tăng lên 54,9%) (Hình 3).



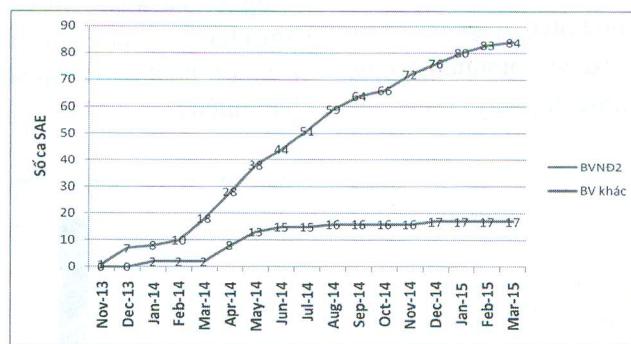
Hình 3. Cách phát hiện và nhận diện ca nhập viện phân bố theo trình tự thời gian

Phân bố ca nhập viện theo tuyến bệnh viện:

Tỷ lệ trẻ nhập viện vào bệnh viện đê xuất trong nghiên cứu (BVND2) chiếm cao nhất (82%), tuy nhiên, trẻ cũng đã nhập vào một số bệnh viện khác

trên địa bàn TPHCM (17%) hoặc các tỉnh (1%).

Tỷ lệ các trường hợp nhập viện tại các tuyến bệnh viện khác ngoài nghiên cứu được cải thiện theo thời gian triển khai. (Hình 4).



Hình 4. Tỷ lệ cộng dồn số ca nhập viện tại bệnh viện Nhi Đồng 2 và bệnh viện khác

IV. BÀN LUẬN

Sau thời gian triển khai nghiên cứu, có 101 trường hợp nhập viện được phát hiện và báo cáo, tỷ suất xuất hiện ca nhập viện là 96,8/1000 trẻ-năm theo dõi hay 8/1.000 trẻ-tháng theo dõi. Tỷ suất này cao hơn so với kết quả tương tự ghi nhận được trong nghiên cứu TNLS vắc xin Quinvaxem tại Long An (cũng trên trẻ nhú nhí): 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 BVND2 vào năm 2010, tỷ suất này là 80/1000 trẻ-năm [3]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu tại Long An hay BVND2 trước đó 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 dưới 6 tháng tuổi sẽ nhận số mũi nhiều hơn gấp 3 lần trẻ trên 6 tháng tuổi. Có 53/101 (52%) trường hợp nhập viện khi trẻ được 2-6 tháng tuổi và 45/101 trẻ (44,5%) nhập viện khi trẻ được 7-12 tháng tuổi. Dù nhận nhiều mũi tiêm hơn nhưng tỷ lệ nhập viện của trẻ dưới 6 tháng tuổi không khác biệt nhiều so với trẻ độ tuổi lớn hơn.

Có 86% trẻ nhập viện vì bệnh liên quan

đường hô hấp, nhiễm siêu vi hoặc tiêu chảy cấp. Tỷ lệ nhập viện do bệnh hô hấp là 52,7/1.000 trẻ-năm. Kết quả này cao hơn tỷ lệ trẻ < 1 tuổi nhập viện vì bệnh viêm phế quản/phổi tại Mỹ năm 2000 (32,2/1000 trẻ-năm) và ở trẻ < 4 tuổi tại Canada (39/1000 trẻ-năm) [1, 2]. Sự khác biệt này có thể do tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng, đặc điểm dịch tễ học khác nhau.

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.

V. KẾT LUẬN

Tỷ suất xuất hiện ca nhập viện do bất kỳ nguyên nhân nào trong nghiên cứu TNLS vắc xin trên trẻ nhú nhí là 96,8/1000 trẻ-năm theo dõi hay 8/1.000 trẻ-tháng theo dõi.

86% trường hợp trẻ nhập viện vì bệnh liên quan đường hô hấp, nhiễm siêu vi hoặc tiêu chảy cấp. Tỷ lệ nhập viện do bệnh hô hấp là 52,7/1.000 trẻ-năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Increasing Incidence of Hospitalization for Bronchitis 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 INFANT HOSPITAL ADMISSIONS IN A VACCINE TRIAL

Nguyen Trong Toan¹, Tran Thi Kim Ngan¹, Le Thi Tuong Vy¹, Doan Y Uyen¹,
Tran Ngoc Huu¹, Kim Mulholland²

¹Pasteur Institute in Ho Chi Minh city

²Menzies University - Australia

Analysis characteristics of all SAE report due to hospitalization in a vaccine trial will provide a hospitalized rate and factors induce to reporting hospitalized cases in a clinical trial. A retrospective description study based on all 101 reported SAE cases from Oct 2014 to April 2015 of a Pneumococcal vaccine trial in Vietnam. The results showed that almost of hospitalized cases (96%) were unrelated to study vaccine with the incidence 96.8/1000 child-year. 13.8% among hospitalized case is repeated admission. These cases were essentially

clinical diagnosed respiratory (54%), viral infection (17%) or diarrhea (15%). Hospitalized proportion of subject under 6 months and 7-12 months of age are 52% and 44.5%, respectively. There was no difference between hospitalized proportion in vaccine group and control group. Active detection of hospitalization and assigned hospital admission proportion increased over time. The number of dose do not increase hospitalized proportion in infant.

Keywords: vaccine, clinical trial, children