

مقایسه ایمنی بخشی واکسیناسیون هپاتیت B به روش "کوتاه مدت دونوبتی - دوز دو برابر" با روش "معمولی - سه دوزی": کارآزمایی بالینی تصادفی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۲/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: هپاتیت B در گروه‌های پر خطر مانند زندانیان شیوع بالایی داشته و لزوم واکسیناسیون سریع‌تر در این گروه ضروری به نظر می‌رسد. هدف اصلی این مطالعه بررسی این مطلب بود که آیا ایمنی بخشی شیوه «واکسیناسیون هپاتیت B در دو نوبت با دوز دو برابر» با شیوه معمولی سه دوزی برابری می‌کند؟ روش بررسی: طی یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده، شیوه واکسیناسیون سریع (صفر و یک ماه) با دوز دو برابر (۲۰ μg) با شیوه واکسیناسیون معمولی (صفر و یک و شش ماه) با دوز معمول (۱۰ μg) در ۱۰۰ زندانی زندان مرکزی زاهدان مورد مقایسه قرار گرفت. **یافته‌ها:** یک ماه پس از واکسیناسیون نوبت دوم HBsAb > ۱۰ mIU/ml در ۷۹/۲٪ شرکت‌کنندگان گروه واکسیناسیون معمولی و در ۹۵/۸٪ از شرکت‌کنندگان گروه واکسیناسیون سریع با دوز دو برابر مشاهده شد (P=۰/۱۸۸). در ماه هفتم، تیتراژ آنتی‌بادی مذکور در گروه واکسیناسیون معمولی در ۹۴/۱٪ و در گروه واکسیناسیون سریع دوز دو برابر ۹۳/۳٪ مشاهده شد (P=۱). میانگین تیتراژ آنتی‌بادی در ماه دوم در گروه اول ۳۳۲/۱ و در گروه دوم ۲۱۲/۸ میکرو واحد در میلی‌لیتر (P=۰/۳۸۳) و در ماه هفتم در گروه اول ۵۱۴/۱ و در گروه دوم ۱۳۰/۰ میکرو واحد در میلی‌لیتر بود (P=۰/۰۰۲). **نتیجه‌گیری:** نتایج واکسیناسیون سریع هپاتیت B در دو نوبت صفر و یک ماه با دوز دو برابر، یک روش مطمئن و قابل قبول بوده و نتایج آن با روش معمول و استاندارد سه دوزی قابل مقایسه است.

کلمات کلیدی: هپاتیت B، واکسیناسیون دو برابر دوز، کارآزمایی بالینی.

علی بهاری^۱، شاهرخ ایزدی^{۲*}

پیمان ادیبی^۳، اسماعیل صانعی مقدم^۴
هما خسروی^۵، توران شهرکی^۵

۱- گروه گوارش بالغین، بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ۲- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، شعبه بین‌المللی جابهار، جابهار، ایران. ۳- گروه گوارش بالغین، بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. ۴- مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون زاهدان، زاهدان، ایران. ۵- گروه گوارش اطفال، بخش اطفال، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

* نویسنده مسئول: جابهار، گروه اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، شعبه بین‌المللی جابهار، صندوق پستی ۹۹۷۱۵-۱۵۵

تلفن: ۰۵۴۵-۲۲۲۱۹۲۵

email: izadish@yahoo.com

مقدمه

از گروه‌های در معرض خطر زندانیان می‌باشند که احتمال رفتارهای پرخطر و تماس با افراد آلوده به هپاتیت B در آن‌ها بیشتر می‌باشد. مطالعات انجام شده در این زمینه نشان‌دهنده شیوع بالاتر عفونت هپاتیت B در زندانیان می‌باشد^۱ و به همین دلیل انجام واکسیناسیون هپاتیت B برای این گروه توصیه می‌گردد.^۲ در حال حاضر برای پیشگیری هپاتیت B از دو نوع واکسن نوترکیبی بیشتر استفاده می‌شود: Engerix-B حاوی ۲۰ mcg HBsAg/ml و Recombivax HB حاوی ۱۰ mcg HBsAg/ml نحوه واکسیناسیون نیز به صورت تزریق عضلانی در سه نوبت در ماه صفر، یک تا دو ماه بعد و سپس ۶-۱۲ ماه بعد از نوبت دوم خواهد بود. تکمیل این روش واکسیناسیون حداقل هفت ماه طول خواهد کشید. از طرف دیگر بعضی گروه‌های در معرض خطر مانند زندانیان شرایط ویژه‌ای دارند. مدت اقامت خیلی از زندانیان در زندان کوتاه می‌باشد و در این مدت با بسیاری از

شواهد سرولوژیک عفونت هپاتیت B (Hepatitis B virus) در بیش از دو میلیارد نفر از افراد جهان وجود دارد که از این تعداد ۳۵۰ میلیون نفر ناقل مزمن می‌باشند.^۱ در ایران شیوع HBsAg مثبت از ۱/۰۷ تا ۵ درصد جمعیت گزارش شده است.^۲ علی‌رغم پیشرفت‌های قابل ملاحظه در درمان هپاتیت B فقط تعداد اندکی از بیماران پاسخ درمانی طولانی مدت خواهند داشت. بنابراین پیشگیری اولیه به‌وسیله واکسیناسیون اساس کنترل عفونت هپاتیت B می‌باشد. در حال حاضر واکسیناسیون رایج هپاتیت B بسیار ایمن بوده و تاثیر بیش از ۹۰ درصد دارد و در صورت واکسیناسیون عمومی، این عفونت بالقوه قابلیت ریشه کن شدن را دارد. اما به‌دلایل متعددی پوشش واکسیناسیون در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران کامل نبوده و محدود به سنین خاص و گروه‌های در معرض خطر می‌باشد. یکی

آن‌ها در یک مرحله (و نه به صورت تدریجی) وارد مطالعه می‌شدند، بهترین و ساده‌ترین روش تصادفی‌سازی، یعنی «روش تصادفی ساده» با استفاده از جدول اعداد تصادفی استفاده شد.

کلیه افراد مورد مطالعه قبل از ورود به مطالعه در جریان کامل طرح قرار گرفتند و پس از کسب آگاهی کافی رضایت‌نامه مربوطه را تکمیل نمودند. در هنگام واکسیناسیون کلیه زندانیان از نظر عوارض احتمالی توسط پزشک زندان تحت پایش بودند. شرکت‌کنندگان علی‌رغم این‌که می‌دانستند در مطالعه حضور دارند اما از تئوری تحت بررسی و سایر جزییات کاملاً بی‌اطلاع بودند و در وضعیتی هم نبودند که بتوانند با ارتباط برقرار کردن با یکدیگر از تفاوت مداخله ارایه شده که آگاه شوند. علاوه بر این پزشک مسئول ارزیابی و همچنین مسئول آزمایشات از وضعیت گروه‌بندی اشخاص بی‌اطلاع بودند. همان‌طور که پیشتر ذکر شد فرضیه مورد بررسی در این مطالعه به شرح زیر بود:

«ایمنی‌بخشی روش جدید واکسیناسیون با روش استاندارد مشابه و قابل مقایسه است». بر این اساس محقق اصلی پذیرفت که اگر درصد ایمنی‌بخشی در گروه جدید بیش از ۲۵٪ پایین‌تر از روش استاندارد باشد، روش جدید از روش قبلی کم‌اثرتر ارزیابی شود. در تعیین این حد نصاب هیچ معیار یا فرمول خاصی استفاده نشده و تنها بر اساس انتظارات محقق از یک اثربخشی بالاتر از متوسط تعیین شد. با عنایت به این‌که حداقل درصد ایمنی ایجاد شده در روش استاندارد ۹۵٪ (P1) برآورد شده است، حداقل درصد ایمنی مورد انتظار در روش جدید ۷۰٪ بود (P2). با در نظر گرفتن خطای نوع اول معادل ۰/۰۵ و خطای نوع دوم معادل ۰/۲۰ حجم نمونه لازم برای بررسی این تفاوت معادل ۱۷ نفر برای هر گروه محاسبه شد. نظر به وضعیت خاص گروه تحت بررسی و احتمالات در نظر گرفته شده، حجم نمونه‌ای در حدود سه برابر مورد نیاز وارد مطالعه شد تا در صورت ریزش نمونه‌ها بتوان با توان آزمون کافی مطالعه را به اتمام رساند. برای ۵۰ نفر گروه اول واکسن هپاتیت B (Recombivax) (Merck sharp & Dohme corp., a subsidiary of MERCK & CO.,) (INC., Whitehouse station, NJ 08889, USA) با دوز معمول (۱۰۰µg) به صورت داخل عضله دلتوئید در سه نوبت صفر و یک و شش ماه تزریق گردید. برای ۵۰ نفر گروه دوم واکسن Recombivax با دوز دو برابر معمول (۲۰۰µg) به صورت داخل عضله دلتوئید در دو نوبت

افراد پرخطر در تماس می‌باشند و به دلیل رفتارهای پرخطر امکان سرایت به دیگران با احتمال بیشتری صورت می‌گیرد. بنابراین لزوم رسیدن به روش نوین واکسیناسیون که با توسل به آن بتوانیم در مدت کوتاه‌تری این افراد را ایمن نماییم، منطقی به نظر می‌رسد. در این مطالعه روش «تزریق دو نوبت واکسن با مقدار دو برابر» که طی یک ماه تکمیل می‌شود با روش معمول سه دوزی که طی شش ماه کامل می‌شود، مقایسه شد تا در صورت تشابه نتایج، در گروه‌های پرخطری مثل زندانیان، شیوه کوتاه‌مدت جایگزین روش معمول شود.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی زندانیان زندان مرکزی زاهدان در سال ۸۸ انجام شد. در ابتدا از بین جمعیت کلی زندانیان ۱۹۰ نفر که فاقد سابقه سوء مصرف مواد مخدر، سابقه اعمال جراحی و انتقال خون و فاقد سابقه ابتلا به هر نوع یرقان بودند و محکومیت آن‌ها در ارتباط با مواد مخدر نبود توسط پزشک عمومی زندان انتخاب گردیدند. برای تمام این افراد پرسشنامه طرح توسط پزشک تکمیل و ۵ml خون گرفته شد و به فریزر $^{\circ}C -40$ - سازمان انتقال خون زاهدان منتقل گردید و شرایط خروج از مطالعه در مورد ایشان بررسی شد. این افراد ابتدا از روی فهرست زندان و سپس بر اساس اطلاعات مصاحبه انتخاب و وارد مطالعه می‌شدند و پس از تکمیل تعداد کافی افراد لازم برای ورود به مطالعه، بررسی فهرست متوقف شد. شرایط خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود:

۱- HIV, HBsAg, HBCAb, HCVA b مثبت.

۲- $Hb_sAb > 10 \text{ mIU/ml}$

۳- $BMI < 18/5 \text{ kg/m}^2$

۴- ALT, AST بیش از ۱/۵ برابر نرمال

۵- سابقه واکسیناسیون هپاتیت B

۶- بیماری و یا مصرف داروهای ضعیف کننده ایمنی

۷- سابقه پیوند عضو

۹۰ نفر از زندانیان یکی از مشکلات بالا را داشتند و از مطالعه کنار گذاشته شدند و در نهایت ۱۰۰ زندانی واجد شرایط دلخواه انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه ۵۰ نفری تقسیم شدند. نظر به خصوصیات خاص جمعیت تحت بررسی و نظر به آن‌که جمعیت واجد شرایط ورود به مطالعه کاملاً فهرست‌بندی شده بودند و همگی

یافته‌ها

جمعیت مورد مطالعه ۱۰۰ زندانی بود که به‌طور تصادفی به دو گروه دوز معمول در سه نوبت شامل ۵۰ نفر و گروه دوز دو برابر در دو نوبت شامل ۵۰ نفر قرار گرفتند. در ماه اول (یک ماه پس از واکسیناسیون نوبت اول هر دو گروه)، از ۲۷ زندانی واکسینه شده گروه اول، سه نفر (۱/۱۱٪) و از ۳۰ زندانی واکسینه شده گروه دوم هشت نفر (۲۶/۷٪) پاسخ سرمی مثبت ($HbsAb > 10\text{mIU/ml}$) داشتند ($P=0/186$). در ماه دوم (یک ماه پس از واکسیناسیون نوبت دوم هر دو گروه)، از میان ۲۴ نفر زندانی گروه اول ۱۹ نفر (۷۹/۲٪) و از میان ۲۴ زندانی گروه دوم ۲۳ نفر (۹۵/۸٪) پاسخ سرمی مثبت داشتند ($P=0/188$). در ماه هفتم (یک ماه بعد از واکسیناسیون نوبت سوم گروه اول و شش ماه بعد از واکسیناسیون نوبت دوم گروه دوم) از میان ۱۷ نفر زندانی گروه اول ۱۶ نفر (۹۴/۱٪) و از میان ۱۵ زندانی گروه دوم ۱۴ نفر (۹۳/۳٪) پاسخ سرمی مثبت داشتند ($P=1$). همان‌طور که مشاهده می‌شود تفاوت معنی‌داری بین پاسخ آنتی‌بادی در دو گروه مشاهده نمی‌شود و بیش از ۹۰٪ افراد هر دو گروه تیترا بالای 10mIU/ml ایجاد کرده‌اند (جدول ۱). علاوه بر یافته‌های مذکور، تیترا آنتی‌بادی نیز در ماه‌های یک، دو و هفت محاسبه گردید. میانگین تیترا آنتی‌بادی در ماه یک در گروه اول $82/6$ و در

صفر و یک ماه تزریق گردید. سطح سرمی آنتی‌بادی HBSAb در ماه‌های یکم (یک ماه بعد از واکسیناسیون نوبت اول هر دو گروه) و دوم (یک ماه بعد از واکسیناسیون نوبت دوم دو گروه) و هفتم (یک ماه بعد از واکسیناسیون نوبت سوم گروه اول و شش ماه بعد از واکسیناسیون نوبت دوم گروه دوم) در هر دو گروه اندازه‌گیری گردید. جهت اندازه‌گیری سطح آنتی‌بادی از کیت‌های شرکت Diasorin (Diasorin Co. Ltd. Italy) استفاده شد. مقادیر بالاتر از ۱۰ میلی واحد در میلی‌لیتر به‌عنوان پاسخ مثبت تلقی گردید. لازم به یادآوری است که سطح سرمی آنتی‌بادی HBSAb هر دو گروه در شروع مطالعه کمتر از 10mIU/ml بود. همان‌طور که پیش‌بینی می‌شد، به‌دلایل مختلفی از قبیل ترخیص، عفو و مرخصی تعداد جمعیت گروه روش واکسیناسیون کوتاه‌مدت و گروه روش استاندارد پس از یک ماه به‌ترتیب به ۲۷ نفر و ۳۰ نفر و در ماه دوم به ۲۴ و ۲۴ و در ماه هفتم به ۱۷ و ۱۵ تقلیل یافت (الگوریتم ۱). از بابت این که هیچ علتی غیر موارد ذکر شده روی حذف بیماران از مطالعه دخالت نداشته است، اطمینان حاصل شد. کلیه اطلاعات طرح در بانک اطلاعاتی SPSS ویراست ۱۳ وارد شد و با استفاده از آزمون‌های آماری $Mann-Whitney U$ - و $Student's t$ -test، $Fisher's exact test$ و $test$ تحلیل شدند. در تمامی موارد حد نصاب برای پذیرش وجود ارتباط $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

جدول-۱: پاسخ به واکسیناسیون در دو گروه دوز معمول و دوز دو برابر در ماه اول دوم هفتم

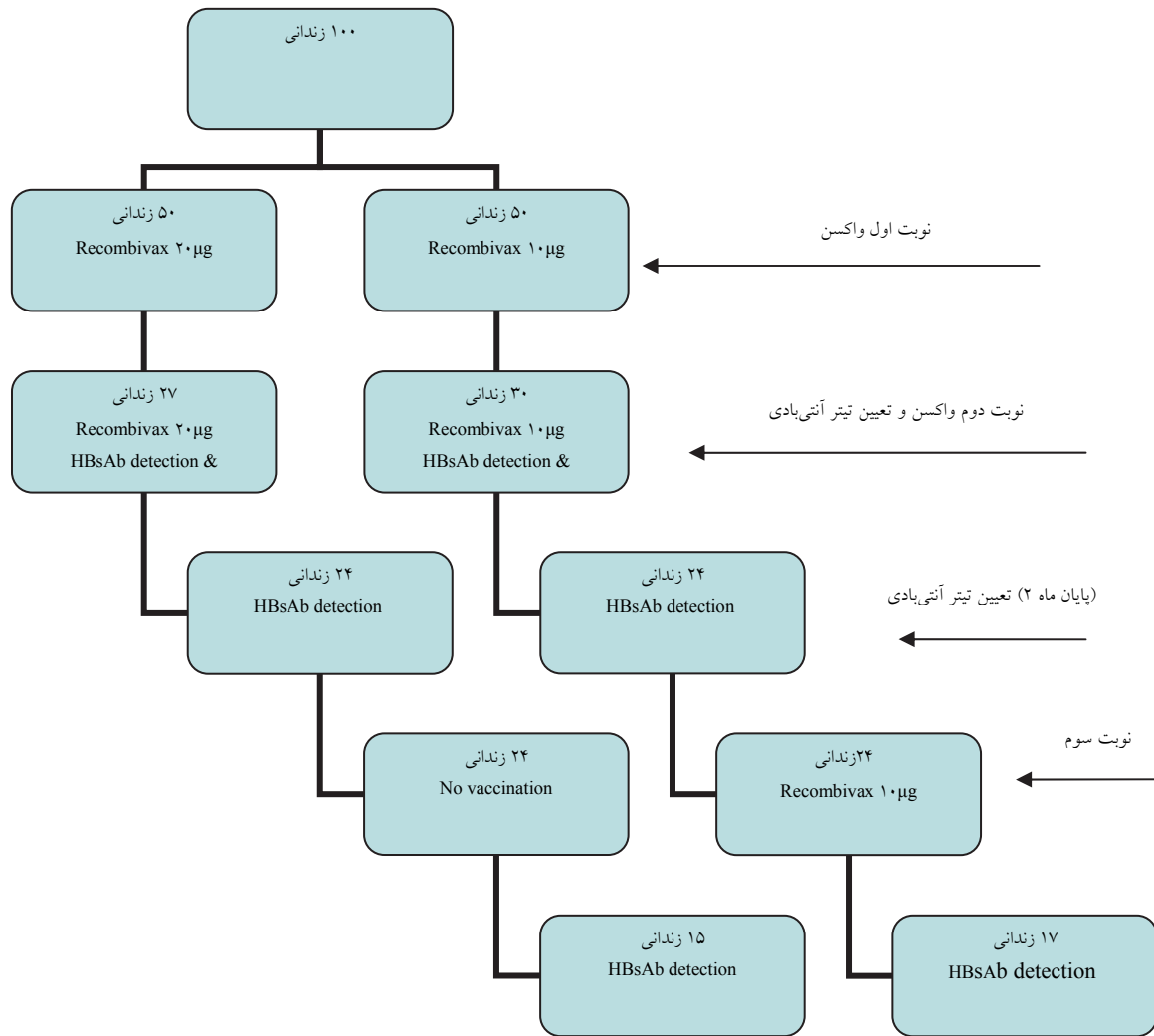
گروه مطالعه		پاسخ آنتی‌بادی مثبت ($HbsAb > 10\text{mIU/ml}$)			
	پایان ماه اول	پایان ماه دوم	پایان ماه هفتم		
	تعداد پاسخ (تعداد کل) (درصد)	تعداد پاسخ (تعداد کل) (درصد)	تعداد پاسخ (تعداد کل) (درصد)	P^*	P^*
گروه اول (دوز معمول)	۳ (۱۱/۱) (۲۷)	۱۹ (۷۹/۲)	۱۶ (۹۴/۱) (۱۷)	۰/۱۸۸	۱
گروه دوم (دوز دو برابر)	۸ (۳۰) (۲۶/۷)	۲۳ (۹۵/۸)	۱۴ (۹۳/۳) (۱۵)		

* آزمون آماری Fisher's exact test می‌باشد، $P < 0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

جدول-۲: میانگین تیترا آنتی‌بادی HBSAb در ماه‌های ۱، ۲ و ۷ در گروه با واکسیناسیون معمولی و در گروه واکسیناسیون با دوز دو برابر

تیترا آنتی‌بادی		تیترا آنتی‌بادی		تیترا آنتی‌بادی	
	پایان ماه اول	پایان ماه دوم	پایان ماه هفتم		
	میانگین تیترا آنتی‌بادی (انحراف معیار)	میانگین تیترا آنتی‌بادی (انحراف معیار)	میانگین تیترا آنتی‌بادی (انحراف معیار)	P^*	P^*
گروه اول (دوز معمول)	۸۲/۶ (۷۶/۵)	۳۳۳/۱ (۳۹۸/۷)	۵۱۴/۰۶ (۳۳۵/۳)	۰/۱۵۳	۰/۰۰۲
گروه دوم (دوز دو برابر)	۴۹/۵ (۴۳/۶)	۲۱۲/۸ (۳۱۱/۰)	۱۳۰ (۱۸۳/۴۱)		

* آزمون آماری Student's t test می‌باشد، $P < 0/05$ معنی‌دار می‌باشد.



الگوریتم- ۱: واکسیناسیون هپاتیت B با دوز معمول و دو برابر و اندازه‌گیری آنتی‌بادی HBsAb

HbsAb > ۱۰ mIU/ml) مشابه روش معمول واکسیناسیون هپاتیت B می‌باشد. گرچه اتفاق نظر کلی در مورد دوز مطلوب، تعداد و فواصل تزریق واکسیناسیون هپاتیت B وجود دارد اما مطالعات زیادی با دوزهای متفاوت و در فاصله‌های مختلف انجام شده است. هدف بعضی از این مطالعات مانند مطالعه ما رسیدن به یک سطح موثر ایمنی با سرعت بیشتر و در یک فاصله زمانی کوتاه‌تر بوده است. مهم‌ترین مطلبی که به نظر می‌رسد به نتایج این مطالعه خدشه وارد کرده است ریزش زیاد نمونه‌ها (Lost to follow up) است. این که آیا این مطلب به نتایج خدشه وارد می‌کند یا نه را باید در سایه طراحی مطالعه و حجم نمونه لازم برای رسیدن به نتایج معتبر جستجو کرد.

گروه دوم ۴۹/۵µU/ml (P=۰/۱۵۳)، در ماه دوم در گروه اول ۳۳۲/۱ و در گروه دوم ۲۱۲/۸µU/ml (P=۰/۳۸۳) و در ماه هفتم نیز تیتر HBsAb در گروه اول ۵۱۴/۰۶ و در گروه دوم ۱۳۰µU/ml می‌باشد (P=۰/۰۰۲) میانگین تیتر آنتی‌بادی تا ماه هفتم در دو گروه مشابه و بعد از آن در گروه با دوز دو برابر (گروه دوم) به‌طور معنی‌داری کاهش نشان می‌دهد (جدول ۲).

بحث

در این مطالعه نشان داده شد که انجام واکسیناسیون با دوز دو برابر در دو نوبت از لحاظ رسیدن آنتی‌بادی به سطح ایمن

و یک و دو ماه در چند مطالعه توانسته ایمنی قابل قبول و موثر ایجاد نماید.^{۵،۶} واکسیناسیون سریع تر هپاتیت توام A, B در روزهای صفر و ۷ و ۲۱ تا ۳۰ و ماه ۱۲ توانست در ماه سوم و سیزدهم میزان $HbsAb > 10 \text{ mIU/ml}$ به ترتیب در ۸۳/۲ و ۹۶/۴ درصد افراد ایجاد نماید.^۷ در مواردی مانند مسافرت قریب الوقوع به مناطق آندمیک که ایمنی سریع مورد نظر می باشد تجویز واکسیناسیون در فواصل روزهای صفر، هفت، ۲۱ و نوبت چهارم در ماه دوازدهم مورد قبول اتحادیه اروپا و FDA امریکا می باشد.^۸ در مورد دوز مناسب واکسیناسیون هپاتیت B نیز مطالعات زیادی با دوزهای مختلف انجام شده است. در مطالعات انجام شده دوز ۱۰ و ۲۰ میکروگرم Recombivax در سه نوبت معمول از لحاظ ایجاد ایمنی در بالغین کارایی مشابه داشتند.^{۹-۱۱} مطالعات دیگر نشان داده که دو نوبت واکسیناسیون با دوز معمول یا بیشتر نیز منجر به ایمنی موثر و با دوام می گردد.^{۱۲-۱۶} در یک مطالعه انجام شده مشابه مطالعه ما، واکسیناسیون در دو نوبت به فاصله یک ماه با دوز معمول و دو برابر توانست در بیش از ۹۵٪ افراد یک ایمنی پابرجا ایجاد نماید.^{۱۷} مجموع مطالعات اشاره شده در بالا موید این نکته می باشد که انجام واکسیناسیون در دو نوبت با دوز معمول یا دو برابر مورد قبول و ایمنی موثر ایجاد می نماید. یک سوال مهم تداوم سطح بادی در رژیم هایی است که در فواصل کوتاه تر تجویز می گردند. در مطالعه ما درصد بیماران با میزان محافظت کننده آنتی بادی در ماه هفتم در هر دو گروه مشابه بود. در تمامی مطالعات انجام شده در پروتکل های شتاب داده شده (Accelerated) که واکسیناسیون در فواصل کوتاه تر تجویز می شود و در بالا به آن ها اشاره گردید، سطح آنتی بادی تا پایان مطالعه مشابه پروتکل استاندارد می باشد. هم چنین سطح آنتی بادی ممکن است تا مدت های طولانی در سطح ایمن باقی بماند. در یک مطالعه انجام شده در انگلستان ۶۳ طفل که دو نوبت و ۴۶۳ طفل که سه نوبت واکسیناسیون هپاتیت B انجام داده بودند به مدت چهار الی هفت سال پی گیری شدند که متوسط تیترا آنتی بادی در دو گروه مشابه بود.^{۱۸} یافته دیگر مطالعه ما، تیترا آنتی بادی در دو روش واکسیناسیون بود که در ماه اول و دوم در گروه با روش معمول مشابه گروه دوز دو برابر و در ماه هفتم به طور معنی دار بیشتر از گروه دوز دو برابر است. به عبارت دیگر تیترا آنتی بادی در گروه دوز دو برابر در ماه هفتم کاهش معنی داری پیدا کرد اما هم چنان در حد بالاتر از 10 mIU/ml

در تفسیر تاثیر ریزش رخ داده باید چند مطلب را مدنظر قرار داد. اول آن که در تخصیص افراد در گروه ها، از بین ۱۰۰ نفری که در نهایت واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، از تصادفی سازی استفاده شده است. همان طور که می دانیم هدف اصلی از تصادفی سازی در مطالعات کارآزمایی بالینی همگن کردن گروه های مورد بررسی از نظر متغیرهای مخدوش کننده است و این مهم به خصوص در حجم های نمونه بالا نظیر آنچه در این مطالعه وارد شده است، معمولاً محقق می شود. دوم آن که در ریزش افراد از گروه ها هیچ عاملی غیر از آزادی از زندان یا مرخصی رفتن افراد دخیل نبوده است به عبارتی عواملی مثل نتیجه نگرفتن از درمان یا عوارض دارویی، که به طور معمول در کارآزمایی های بالینی باعث جابه جا شدن بیماران در گروه بندی ها یا ریزش آن ها می شود، در این مطالعه دخالت نداشته است. به عبارتی هیچ دلیلی ندارد که فکر کنیم کسانی که از مطالعه خارج شده اند با آن ها که در مطالعه باقی مانده اند تفاوت داشته اند و این همان مسئله مهمی است که در صورت وقوع می توانست باعث کاهش روایی مطالعه شود. موفق بودن تصادفی سازی انجام شده در ابتدای مطالعه در همگن سازی گروه ها، آن جا خودنمایی می کند که ریزش ها شروع می شود. اگر تصادفی سازی در همگن کردن گروه ها موفق نبود، می توانستیم انتظار داشته باشیم که عواملی که باعث حذف شرکت کنندگان از مطالعه می شوند روی دو گروه به صورت نامتعادل اثر کرده و در هر مقطع گروه هایی نابرابر از نظر تعداد داشته باشیم اما وقتی نگاه می کنیم متوجه می شویم ریزش ها به نحوی رخ داده است که در هر مقطع اختلاف دو گروه شرکت کننده آن قدر زیاد نیست که مقایسه ها را در گروه ها بی اعتبار یا ناممکن سازد (جدول ۱). به تمام این ها باید پیش بینی محقق در ابتدای مطالعه برای جذب حجم نمونه ای بیش از سه برابر مورد نیاز را هم افزود که باعث می شود در انتهای مطالعه با توان آزمون در حد ۸۰٪ بتوان در خصوص نبودن اختلاف معنی دار آماری بین دو گروه قضاوت کرد. البته نزدیکی درصدهای به دست آمده خود به اندازه کافی گواه برابری دو گروه هستند و حتی اگر چنین تمهیداتی هم نبود باز هم می شد در مورد تشابه دو گروه با اطمینان کافی صحبت کرد. در مطالعه ما سطح ایمنی محافظت کننده در گروه دوز دو برابر در ماه دوم در ۹۵٪ افراد ایجاد شد. در مورد امکان تزریق واکسن در فواصل کوتاه تر با هدف واکسیناسیون سریع تر، تزریق واکسن با دوز معمول در سه نوبت صفر

خلاصه به نظر می‌رسد واکسیناسیون هپاتیت B در دو نوبت به فاصله یک ماه از هم با دوز دو برابر معمول یک روش قابل قبول در گروه‌های در معرض خطر مانند زندانیان باشد.

سرم قرار داشت. مرور ۱۰ مطالعه نشان داده که متوسط تیتراژ HBSAb در رژیم‌های استاندارد در یک سال از ۳۲۶ تا ۲۰۱۹ mIU/ml و در رژیم‌های Accelerated ۸۴ تا ۱۳۳ mIU/ml بوده است.^{۱۹} به‌طور

References

- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107.
- Zali MR, Mohammad K, Farhadi A, Masjedi MR, Zargar A, Nowroozi A. Epidemiology of hepatitis B in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 1996;2(2):290-8.
- Salehi M, Saneie-Moghadam M, Ansari-Moghadam A. The frequency of hepatitis-C and HBsAg infection among prisoners in Sistan-va-Baluchestan province. *Tabib-e-Shargh J* 2001;3(4):203-6. [Persian]
- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1837.
- Marsano LS, Greenberg RN, Kirkpatrick RB, Zetterman RK, Christiansen A, Smith DJ, et al. Comparison of a rapid hepatitis B immunization schedule to the standard schedule for adults. *Am J Gastroenterol* 1996;91(1):111-5.
- Hussain Z, Ali SS, Husain SA, Raish M, Sharma DR, Kar P. Evaluation of immunogenicity and reactogenicity of recombinant DNA hepatitis B vaccine produced in India. *World J Gastroenterol* 2005;11(45):7165-8.
- 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.
- Keystone JS, Hershey JH. The underestimated risk of hepatitis A and hepatitis B: benefits of an accelerated vaccination schedule. *Int J Infect Dis* 2008;12(1):3-11.
- Schiff GM, Sherwood JR, Zeldis JB, Krause DS. Comparative study of the immunogenicity and safety of two doses of recombinant hepatitis B vaccine in healthy adolescents. *J Adolesc Health* 1995;16(1):12-7.
- Chiaromonte M, Majori S, Ngatchu T, Moschen ME, Baldo V, Renzulli G, et al. Two different dosages of yeast derived recombinant hepatitis B vaccines: a comparison of immunogenicity. *Vaccine* 1996;14(2):135-7.
- Poovorawan Y, Pongpunlert W, Theamboonlers A, Vimoldej L, Chumdermpadetsuk S, Vandepapeliere P, et al. Randomized, single-blind comparison of the immunogenicity and reactogenicity of 20 micrograms and 10 micrograms doses of hepatitis B vaccine in adolescents. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24(2):255-9.
- Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001;107(4):626-31.
- Gellin BG, Greenberg RN, Hart RH, Bertino JS Jr, Stein DH, Deloria MA, et al. Immunogenicity of two doses of yeast recombinant hepatitis B vaccine in healthy older adults. *J Infect Dis* 1997;175(6):1494-7.
- Marsano LS, West DJ, Chan I, Hesley TM, Cox J, Hackworth V, et al. A two-dose hepatitis B vaccine regimen: proof of priming and memory responses in young adults. *Vaccine* 1998;16(6):624-9.
- Young MD, Gooch WM 3rd, Zuckerman AJ, Du W, Dickson B, Maddrey WC. Comparison of a triple antigen and a single antigen recombinant vaccine for adult hepatitis B vaccination. *J Med Virol* 2001;64(3):290-8.
- Heron L, Selnikova O, Moiseieva A, Van Damme P, van der Wielen M, Levie K, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of two-dose versus three-dose (standard care) hepatitis B immunisation of healthy adolescents aged 11-15 years: a randomised controlled trial. *Vaccine* 2007;25(15):2817-22.
- ul-Haq N, Hasnain SS, Umar M, Abbas Z, Valenzuela-Silva C, Lopez-Saura P. Immunogenicity of 10 and 20 microgram hepatitis B vaccine in a two-dose schedule. *Vaccine* 2003;21(23):3179-85.
- van der Sande MA, Mendy M, Waight P, Doherty C, McConkey SJ, Hall AJ, et al. Similar long-term vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life. *Vaccine* 2007;25(8):1509-12.
- Keystone JS. Travel-related hepatitis B: risk factors and prevention using an accelerated vaccination schedule. *Am J Med* 2005;118 Suppl 10A:63S-68S.

Comparing the effectiveness of a "short-term double-dose" hepatitis B vaccination schedule with the "standard 3-dose" schedule: a randomized clinical trial

Ali Bahari MD.¹
 Shahrokh Izadi MD., PhD.^{2*}
 Peyman Adibi MD.³
 Esmaeel Saneel-Moghadam,
 MD.⁴
 Homa Khosravi MD.⁴
 Turan Shahraki MD.⁵

1- Department of Gastroenterology
 Subspeciality, Mashhad
 University of Medical Sciences,
 Mashhad, Iran.

2- Department of Epidemiology,
 School of Public Health, Zahedan
 University of Medical Sciences,
 Chabahar International Branch,
 Chabahar, Iran.

3- Department of
 Gastroenterologist, Esfahan
 University of Medical Sciences,
 Esfahan, Iran.

4- Research Centre of Iranian
 Blood Transfusion Organization,
 Zahedan, Iran.

5- Department of Gastroenterology
 Subspeciality, Zahedan University
 of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

*Corresponding author: Department of
 Epidemiology, School of Public Health
 Zahedan University of Medical Sciences
 Chabahar International Branch PO. Box:
 99715-155, Chabahar, Iran.
 Tel: +98- 545- 2221925
 email: izadish@yahoo.com

Abstract

Received: February 04, 2011 Accepted: May 01, 2011

Background: With respect to the importance of hepatitis B vaccination of high-risk groups such as prisoners, this study was performed to assess the comparability of a short-course double-dose vaccination schedule with the standard 3-dose schedule.

Methods: Within a randomized clinical trial, a short-course vaccination (at months 0 and 1) with 20 microgram (double-dose) doses of the vaccine was compared to the standard method of hepatitis B vaccination (at months 0, 1 and 6, with 10-microgram doses) in 100 prisoners in Zahedan city in Iran in 2009. We made sure the sera from all the individuals were negative for markers of previous hepatitis B infection. Subsequently serum from all the participants was tested for anti-HBs antibody 1, 2 and 7 months after the first dose of vaccination.

Results: Seroconversion rates (HBsAb>10 mIU/ml) 1, 2 and 7 months after the first dose of vaccination were similar in the routine (11%, 79% and 94%, respectively) relative to the double-dose group (26%, 95% and 93 %, respectively). The mean values of anti-HBs antibody titers were similar in the 1st and 2nd months for the two groups but it was significantly higher (P=0.002) in the routine dose (514 mIU/ml) versus the double-dose group (130 mIU/mL), in the 7th month.

Conclusion: Demonstrating comparable results with the standard 3-dose schedule, it seems that short-term double-dose vaccination for hepatitis B is a safe and acceptable method for use in high-risk groups such as prisoners.

Keywords: Dose, double, hepatitis B, vaccination.