

# کمیته ساماندهی تحقیقات کووید-۱۹ و دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرجستان

## تعیین واکسن مناسب برای تزریق دوز تقویتی در برابر کووید-۱۹ – مرور منابع

### پیام اصلی گزاره برگ

در این گزاره برگ سعی براین است تا مطالب مهم در ارتباط با استفاده از دوز تقویتی یا بوستر در دنیا و کشورهای مختلف جمع‌آوری گردد. علاوه بر این، نوع واکسن های مشخص شده برای تزریق دوز تقویتی یا بوستر نیز مشخص شود. گزارشات مختلف در دنیا نشان می‌دهد که دوز بوستر در برخی از کشورهای توسعه یافته در حال تزریق می‌باشد، ولی سازمان جهانی بهداشت توصیه به تاخیر در تزریق این دوز دارد.

دسترسی به واکسن های کووید-۱۹ قابل توجه ترین نمونه از شکاف بین کشورهای ثروتمند و فقیر در حال حاضر است. کشورهای ثروتمند، عمدتاً در آمریکای شمالی و اروپا، به همراه کشورهای پیشرفته جدید جهان مانند چین و هند با واکسیناسیون کووید-۱۹ پیشرفت های خوبی از لحاظ اقتصادی و اجتماعی داشته اند، در حالی که کشورهای دیگر هنوز در جستجوی راهی برای نجات از پاندمی هستند (۱، ۲). آفریقا، دومین قاره بزرگ و پرجمعیت جهان پس از آسیا، عملاً پیشرفتی در زمینه واکسیناسیون نداشته است و نتایج مطالعات نشان می دهند، جمعیتی که تاکنون در این قاره حداقل با یک دوز واکسینه شده اند، زیر ۷٪ است. آسیا، بزرگترین قاره با ۴/۴ میلیارد نفر جمعیت، هرچند ۳/۱۷ میلیارد دوز مصرف کرده است، اما بیشتر به دلیل واکسیناسیون کووید-۱۹ در چین و هند بوده است و سایر کشورهای این قاره آمار چندان جالبی ندارند (۳-۶). چین تاکنون ۱/۹ میلیارد دوز واکسن را تزریق کرده است. از سوی دیگر، طبق آمارها، در هند نیز تاکنون ۵۷۲/۲۸ میلیون دوز واکسن تزریق شده است. با در نظر گرفتن جمعیت ترکیبی چین و هند یعنی ۲/۸ میلیارد نفر، برای سایر کشورهای آسیایی شامل ۱/۸۴ میلیارد نفر، جمعیت دریافت کننده حداقل ۱ دوز واکسن، تنها حدود ۳۸ درصد است (۶، ۷). بر اساس آخرین یافته ها که نشان می دهد حفاظت واکسن پس از مدتی کاهش می یابد، اکنون آمریکا اعلام کرده است که دوز تقویت کننده یا بوستر واکسن را برای مهار موج کووید-۱۹ ناشی از نوع دلتا نیاز دارد. در برخی مواقع کاهش سطح ایمنی بدون هیچ دلیلی و به علت ماهیت آنتی بادی رخ می دهد. به عنوان مثال در کارکنان سلامت، سطح ایمنی پس از حدود چند ماه از تزریق دوز دوم کاهش یافته است و به علت جلوگیری از رخداد بیماری در این افراد و تقویت سیستم ایمنی آنها، دوز سوم واکسن توصیه می گردد که به نام دوز تقویتی یا بوستر تعریف می شود. مطالعه ای که در نیویورک انجام شد، نشان داد که واکسن ها در ماه مه ۹۲ درصد مؤثر هستند و این میزان به ۸۰ درصد در جولای کاهش یافته است. مطالعه دیگری نشان داد که اثربخشی واکسن فایزر بیوان تک در یک دوره معین از ۷۶٪ به ۴۲٪ و واکسن مدرنا از ۸۶٪ به ۷۶٪ کاهش یافته است. با توجه به این اطلاعات، نیاز به تزریق دوز تقویتی احساس می گردد و به همین دلیل آمریکا نیز تصمیم گرفته است که سومین دوز را از ۲۰ سپتامبر ارائه دهد و افرادی که کاملاً واکسینه شده اند، پس از ۸ ماه از واکسیناسیون کامل، یک دوز تزریق تقویت کننده اضافی دریافت می کنند. بنابراین در کنار اینکه واکسن ها می توانند از ابتلا به فرم های شدید بیماری مانند مرگ جلوگیری کنند، اما سطح ایمنی ناشی از این واکسن ها، چالش جدی برای ابتلای مجدد به شمار می رود. از طرفی مشخص نیست که تا چند مدت پس از تزریق واکسن، ایمنی در حد مناسب وجود دارد و با توجه به جهش های مختلف ویروس نیز، ضرورت دوز تقویتی یا بوستر در کشورهای مختلف دنیا مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت. بنابراین هدف از این بررسی این است که تعیین گردد چه کشورهایی، با چه روش و نوع واکسنی قصد تزریق دوز بوستر و یا سوم را دارند.

### مقدمه

در این مطالعه که یک بررسی سریع منابع اطلاعاتی (Rapid Literature Review) اعم از پایگاه پاب مد و اسکوپوس، وب سایت های معتبر دنیا از جمله سایت سازمان جهانی بهداشت، مرکز کنترل بیماری ها در آمریکا، وب سایت های وزارت بهداشت و پایگاه بهداشتی کشورهای مختلف و وب سایت های خبری معتبر دنیا می باشد، با استفاده از کلید واژه های کووید-۱۹ و دوز بوستر حدود ۹۶ مقاله و ۱۰ گزارش بازبایی شد. مقالات براساس عنوان و چکیده و فایل کامل مقالات بررسی و استخراج اطلاعات آن ها انجام شد. گزارشات نیز مورد بازبینی قرار گرفت و اطلاعات موارد مرتبط استخراج گردید.

### روش کار





ادامه جدول شماره ۱: اطلاعات استخراج شده بر اساس مقالات و گزارشات منتخب

نویسنده (نوع مطالعه) (کشور)	هدف	نتایج اصلی	پیام های مهم مطالعه یا گزارش
گزارش سازمان جهانی بهداشت بهداشت در ۱۰ آگوست ۲۰۲۱ (۱۲-۱۷)	سازمان جهانی بهداشت با حمایت و مشاوره Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) در حال حاضر مشغول بررسی متون و شواهد موجود در راستای توصیه به تزریق دوز تقویتی است.	دلایل متعددی وجود دارد که ممکن است به دوزهای تقویت کننده واکسن کووید-۱۹ نیاز باشد: (۱) کاهش حفاظت در برابر عفونت یا بیماری کووید-۱۹، به ویژه فرم شدید بیماری (یعنی کاهش ایمنی)، (۲) کاهش حفاظت در برابر انواع واریانت های نگران کننده (VOC). منطق استفاده از دوزهای تقویت کننده ممکن است بر اساس محصول واکسن، شرایط اپیدمیولوژیک، گروه خطر و میزان پوشش واکسن متفاوت باشد. درنهایت فاکتورهای که باید در نظر گرفته شود شامل موارد زیر است: <b>کاهش سطح ایمنی:</b> مطابق نتایج مطالعات مختلف، ایمنی و سطح آنتی بادی پس از ۶ ماه از تزریق واکسن ممکن است کاهش پیدا کند، اما هنوز مطالعاتی وجود ندارند که نشان دهند افرادی که سطح ایمنی آنها کاهش پیدا می کند، به فرم شدیدتری از بیماری مبتلا می شوند. این افراد ممکن است به بیماری مبتلا شوند اما اینکه سطح شدت این بیماری چقدر است مشخص نیست. فرضیه اصلی این است که محافظت از فرم شدید بیماری، به دلیل باقی ماندن سطح ایمنی سلولی در افراد واکسینه شده ادامه می یابد. <b>اثر بخشی واکسن ها:</b> تاکنون نتایج دقیق و قابل توجهی در مورد اینکه شدت ابتلا در افراد واکسینه شده چگونه است منتشر نشده است. اکثر نتایج مطالعات نشان داده اند که فرم شدید بیماری در افراد واکسینه نشده رخ داده است. بنابراین نیاز به یافته های بیشتری در این زمینه است. <b>توزیع و عرضه جهانی واکسن:</b> برنامه دوز تقویتی بستگی به نحوه توزیع واکسن در جهان و یا دسترسی به واکسن و وجود شواهد قوی در ارتباط با نیاز به این دوز تقویتی دارد. در حال حاضر اصل برابری و عدالت ضعیف است و نیاز است که این مورد تقویت گردد.	در نهایت انجام برنامه دوز تقویتی نیاز به داده های بالینی و اپیدمیولوژیکی بیشتر، اطلاعات در مورد سیاست ها و اولویت بندی کشورها و عدالت در توزیع جهانی واکسیناسیون دارد. می توان داده های مورد نیاز را به صورت زیر دسته بندی کرد: <b>اپیدمیولوژی و بار بیماری کووید-۱۹:</b> - بررسی اپیدمیولوژی بیماری، سرعت انتشار بیماری و راه های انتقال آن <b>اطلاعات مربوط به داده های واکسن:</b> - بررسی اثر بخشی و تاثیر گذاری واکسن ها در گروه های مختلف <b>ملاحظات اخلاقی:</b> - زمان بندی بهینه دوز تقویت کننده، در نظر گرفتن تقویت کننده های همولوگ در مقابل هترولوگ، امکان صرفه جویی در دوزهای تقویت کننده و اولویت بندی جمعیت های پرخطر.
گزارش دانشگاه ساوتهمپتون در مورد دوز بوستر(۱۸)	بررسی اثر دوزهای تقویتی واکسن (COV- BOOST)	در این گزارش به اهمیت دوز تقویتی یا بوستر اشاره شده است. کووید-۱۹ بیماری است که در اکثر بیماران به صورت بدون علامت رخ می دهد. فقط در ۱۵ درصد بیماران علایم بیماری را نشان می دهند و ۵ درصد در اثر ابتلا به فرم شدید بیماری در بیمارستان بستری می شوند.  تاکنون بالغ بر ۲,۵ میلیون نفر در دنیا در اثر این بیماری جان خود را ازدست داده اند و در برخی از بیماران حتی بعد از ابتلا، علایم بیماری باقی می ماند که با عنوان Long COVID-19 تعریف می شود. بنابراین دوز بوستر بسیار حائز اهمیت است.	در بیمارستان ساوتهمپتون یک مطالعه در راستای بررسی اثر بخشی ترکیب ۷ نوع واکسن در پیشگیری از ابتلا و کاهش علائم کووید-۱۹ در حال انجام شد. نویسندگان تصمیم گرفته اند که در صورت ایجاد و توزیع واکسن جدید، آن واکسن هم وارد مطالعه خواهد شد. هر روز افرادی که برای دریافت واکسن مراجعه می کنند برای دریافت واکسن، به صورت تصادفی برای دریافت واکسن ها و یا پلاسبو تخصیص داده می شوند. از میان این واکسن ها، ۴ مورد تایید شده است، یک مورد برای تایید در حال بررسی است و دو مورد دیگر در حال آزمایش بالینی هستند. شرکت کنندگان باید تا ۲۸ روز پس از واکسیناسیون وضعیت و علائم خود را به صورت ایمیل گزارش کنند. علائم مورد برر سی قرار خواهند گرفت و سایر آزمایشات بالینی و آنتی بادی از افراد شرکت کننده در مطالعه گرفته می شود و چنانچه نتایج نشان دهد که فرد دریافت کننده واکسن، ایمنی کافی نداشته باشد، دوز بوستر در طول مطالعه برای افراد تجویز می شود. در صورتی که واکسن دریافت شده در دوز اول و دوم ایمنی کافی تولید کند، فرد بدون دریافت دوز بوستر تا پایان مطالعه، در مطالعه باقی خواهد ماند. واکسن های مورد استفاده در این مطالعه شامل ChadOx1 nCoV-19 (آسترزنکا)، BNT162b2 (فایزر بیو ان تک)، mRNA-1273 (مدورنا)، NVX-CoV2373 (نواواکس)، VLA2001 (والنوا)، CVnCoV (کیوروواک)، Ad26.COVS.2 (جانسون) و Meningococcal ACWY vaccine هستند.

<sup>1</sup> Variants of Concern



روسیه، اندونزی، امارات متحده عربی و مجارستان در حال حاضر شروع به اجرای دستوراتی برای تزریق دوز تقویتی کرده اند. آلمان با افزایش موارد ابتلا به دلتا، از ماه سپتامبر تزریق دوز بوستر را آغاز می کند، در حالی که بریتانیا، برزیل، سوئد، کامبوج، سنگاپور، کره جنوبی، سوئیس و کانادا نیز موافقت خود را برای تزریق دوز تقویتی اعلام کرده اند. فرانسه، ایتالیا، اسپانیا و تایلند نیز در حال برنامه ریزی برای ارائه و تزریق تقویت کننده به گروه های مختلف جمعیت خود هستند. در روسیه در مورد تزریق دوز تقویتی با استفاده از اسپوتنیک تحقیقاتی انجام گرفته است، اما شواهد و مستندات منتشر شده ای تاکنون وجود ندارد. تنها شواهدی که در وب سایت ها و وزارت بهداشت روسیه در مورد آن اطلاعاتی منتشر شده است در مورد تولید واکسن جدید اسپوتنیک است که با تغییراتی می تواند در برابر کووید دلتا مقاوم باشد. موارد مرگ و میر و ابتلا در این کشور رو به افزایش است و در حال حاضر تصمیماتی برای تزریق دوز تقویتی گرفته شده است اما هنوز اقداماتی صورت نگرفته است (۱۹). مشکل اصلی کشور روسیه عدم واکسیناسیون جامعه و گروه های پرخطر است. مطابق پیمایش های انجام شده در این کشور، تاکنون فقط ۲۲/۹٪ از جمعیت دوز اول واکسن را دریافت کرده اند(۱۹).

در کشورهای صربستان و مجارستان دوز سوم یا تقویتی در گروه های مورد نظر که شامل افراد مسن، افراد دارای بیماری های خاص و کارکنان سلامت هستند، تزریق شده است. در حال حاضر صربستان از واکسن های آسترزنکا، مدرنا، بیوان تک فایزر و اسپوتنیک استفاده می کند و دوز سوم در مورد هر یک از این واکسن ها را تزریق کرده است. در هند نیز هنوز تصمیمی مبنی بر تزریق دوز تقویتی کووید-۱۹ گرفته نشده است. وزارت بهداشت این کشور تاکید کرده است که تا کنون اطلاعات قانع کننده ای به دست آنها نرسیده که نشان دهد جمعیت هند نیازمند دوز تقویتی هستند. این وزارت احتمال می دهد که تا آغاز سال میلادی ۲۰۲۲ ممکن است اطلاعات آن ها کامل شود و در آن موقع تصمیم گیری در مورد دوز تقویتی کووید-۱۹ گرفته می شود(۲۰).

با توجه به بررسی متون انجام شده، دوز بوستر یا تقویتی در راستای ارتقا سطح ایمنی در برابر ویروس کرونا در جمعیت به خصوص جمعیت های کلیدی به مانند افراد با بیماری های زمینه ای و یا کادر درمان و مراقبت های بهداشتی می تواند مفید باشد. واکسن هایی که در حال حاضر برای تزریق دوز تقویتی در دنیا در نظر گرفته شده اند (با توجه به نتایج این مطالعه مرور سریع منابع) به ترتیب اولویت شامل موارد زیر هستند.



## نتیجه گیری

1. Hung IF, Poland GA. Single-dose Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine followed by a 12-week booster. The Lancet. 2021;397(10277):854-5.
2. Silva-Cayetano A, Foster WS, Innocentin S, Belij-Rammerstorfer S, Spencer AJ, Burton OT, et al. A booster dose enhances immunogenicity of the COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19 in aged mice. Med. 2021;2(3):243-62. e8.
3. Ling SE, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong M-F, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. Nutrients. 2020;12(12):3799.
4. Mahase E. Covid-19: Booster dose will be needed in autumn to avoid winter surge, says government adviser. British Medical Journal Publishing Group; 2021.
5. Mahase E. Covid-19: Booster vaccine to be rolled out in autumn as UK secures 60m more Pfizer doses. bmj. 2021;373:n1116.
6. 2021 [Available from: <https://in.news.yahoo.com/covid-19-vaccine-booster-dose-082700899.html>].
7. Sah R, Khatiwada AP, Shrestha S, Bhuvan K, Tiwari R, Mohapatra RK, et al. COVID-19 vaccination campaign in Nepal, emerging UK variant and futuristic vaccination strategies to combat the ongoing pandemic. Travel Medicine and Infectious Disease. 2021;41:102037.
8. Apisarnthanarak A, Nantapisal S, Pienthong T, Apisarnthanarak P, Weber DJ. Healthcare-associated transmission of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) among Thai healthcare personnel who receive 2 doses of a coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: A call for considering a booster dose. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;1-2.
9. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;398(10295):121-30.
10. CDC. 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>].
11. Callaway E. COVID vaccine boosters: the most important questions. Nature. 2021;596(7871):178-80.
12. Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, Odintsova AS, Siniavin AE, Nikiforova MA, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B. 1.1. 7, B. 1.351, P. 1, B. 1.617. 2, B. 1.617. 3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. Vaccines. 2021;9(7):779.
13. Zama L, Rocchi MB. Hypothesis: Possible influence of antivector immunity and SARS-CoV-2 variants on efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. British Journal of Pharmacology. 2021.
14. Peacock S, Emary K, Consortium C-U. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 VOC 20201201/ (B. 1.1. 7), an exploratory analysis of a randomised controlled trial. 2021.
15. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 20201201/ (B. 1.1. 7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. The Lancet. 2021;397(10282):1351-62.
16. Khoury D, Cromer D, Reylandi A. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print May 17, 2021]. Nat Med doi.10.
17. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. Age and Ageing. 2021;50(2):279-83.
18. Southampton UH. Comparing COVID-19 Booster Vaccinations (COV-BOOST) 2021 [Available from: [covboost.org.uk/about](https://covboost.org.uk/about)].
19. COVID-19 Deaths In Russia Surpass 800 For Fourth Straight Day As Serbia Approves Third Dose 2021 [Available from: <https://www.rferl.org/a/31412497.html>].
20. Guleria DR. Coronavirus: Not enough data to decide if booster shots are needed in India, says AIIMS chief 2021 [Available from: <https://scroll.in/latest/1003437/coronavirus-not-enough-data-to-decide-if-booster-shots-are-needed-in-india-says-aiims-chief>].

## منابع

با تشکر از همکاری خانم پردیس محمدزاده دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان