

EFFECTIVENESS OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINES IN PREVENTING PNEUMONIA IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

Nguyen Trong Tai*, Nguyen Thi Dieu Thuy, Lam Van Chien

Hanoi Medical University

Received 07 May 2026

Accepted 28 May 2026

Abstract: Background: Pneumonia remains a leading cause of mortality in children under five years old worldwide, with *Streptococcus pneumoniae* identified as the most common bacterial pathogen. The documented effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) varies considerably depending on the diagnostic criteria used. **Objective:** To evaluate the efficacy of PCVs in preventing pneumonia in children, focusing on differences between clinical and radiologically confirmed outcomes. **Methods:** A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) was conducted in accordance with the PRISMA guidelines. Comprehensive searches were performed across PubMed, Embase, and Cochrane CENTRAL. Pooled risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated using a random-effects model. **Results:** Four large-scale RCTs involving over 120,000 children were included in the final analysis. PCVs significantly reduced radiologically confirmed pneumonia, with vaccine efficacy (VE) ranging from 20% to 45%. In contrast, the efficacy against clinical pneumonia was limited (ranging from -1.2% to 26.3%), primarily due to the dilution effect caused by non-pneumococcal etiologies. Furthermore, PCVs demonstrated robust protection against invasive pneumococcal disease (IPD) and contributed to substantial reductions in hospitalizations and antibiotic consumption. Protective effects were consistently observed across diverse populations, including high-risk groups. **Conclusion:** PCVs are highly effective in preventing severe pneumonia in children, particularly when evaluated using radiological criteria. Standardized outcome definitions are essential for accurately estimating true vaccine impact in public health.

Keywords: *Pneumococcal conjugate vaccine; PCV; Pneumonia; Vaccine efficacy; Radiologically confirmed pneumonia*

* Corresponding author:

E-mail address: trongtai@hmu.edu.vn

<https://doi.org/10.56086/jcvb.v6i2.262>

HIỆU QUẢ CỦA CÁC LOẠI VẮC XIN PHẾ CẦU CỘNG HỢP TRONG PHÒNG NGỪA VIÊM PHỔI Ở TRẺ EM: TỔNG QUAN HỆ THỐNG VÀ PHÂN TÍCH GỘP CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG NGẪU NHIÊN

Nguyễn Trọng Tài*, Nguyễn Thị Diệu Thuý, Lâm Văn Chiến

Trường Đại học Y Hà Nội

Nhận ngày 07 tháng 05 năm 2026

Chấp nhận đăng ngày 28 tháng 05 năm 2026

Tóm tắt: **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả của PCVs trong phòng ngừa viêm phổi ở trẻ em, so sánh giữa tiêu chuẩn lâm sàng và X-quang. **Phương pháp:** Tổng quan hệ thống và phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên theo PRISMA. Tìm kiếm trên PubMed, Embase và Cochrane CENTRAL. Phân tích bằng tỷ số nguy cơ (RR) với khoảng tin cậy 95% theo mô hình tác động ngẫu nhiên. **Kết quả:** Bốn nghiên cứu với hơn 120.000 trẻ em được thu thập. PCVs làm giảm rõ rệt viêm phổi xác nhận qua X-quang (hiệu quả 20%–45%). Ngược lại, hiệu quả đối với biểu hiện lâm sàng của viêm phổi lâm sàng thấp (-1,2% đến 26,3%) do ảnh hưởng của các nguyên nhân không phải phế cầu. Vắc-xin cũng giúp giảm bệnh phế cầu xâm lấn, tỷ lệ nhập viện và sử dụng kháng sinh. **Kết luận:** PCVs có hiệu quả cao trong phòng ngừa viêm phổi nặng ở trẻ em. Cần chuẩn hóa tiêu chí chẩn đoán để đánh giá chính xác hiệu quả vắc xin.

Từ khoá: Vắc xin phế cầu cộng hợp; PCV; Viêm phổi; Hiệu quả vắc xin; Viêm phổi xác nhận qua X-quang

1. Đặt vấn đề

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ em trên toàn cầu [1]. Bệnh lý này chiếm tới khoảng 15% tổng số ca tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi trên toàn thế giới [2]. Trong đó, Phế cầu khuẩn (*Streptococcus pneumoniae*) được ghi nhận là tác nhân vi khuẩn phổ biến nhất gây ra các bệnh lý từ nhiễm trùng như viêm phổi, viêm tai giữa cấp (AOM) cho đến bệnh phế cầu xâm lấn (IPD) như viêm màng não và nhiễm trùng huyết [1-3]. Đáng chú ý, mặc dù IPD rất nguy hiểm, nhưng gánh nặng của nó ước tính chỉ chiếm khoảng 4% tổng số ca bệnh do phế cầu ở trẻ dưới 5 tuổi, trong khi 96% còn lại được cho là do viêm

phổi [2]. Đặc biệt tại các quốc gia đang phát triển, phế cầu khuẩn là nguyên nhân hàng đầu gây viêm phổi ở trẻ nhỏ phải nhập viện [4].

Để ứng phó, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã khuyến cáo đưa vắc xin phế cầu cộng hợp (PCV) vào các chương trình tiêm chủng thường xuyên cho trẻ em, làm giảm tỷ lệ bệnh tật và kiểm soát sự tăng cường của phế cầu kháng kháng sinh [5].

Tuy nhiên, việc đánh giá chính xác hiệu quả (VE) thực tế gặp nhiều thách thức. Do đó, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) lớn đã áp dụng tiêu chuẩn chuẩn hoá của WHO đối với “viêm phổi có đồng

đặc phê nang được xác nhận qua X-quang” (WHO-PEP) để tăng cường độ đặc hiệu trong đo hiệu quả bảo vệ của vắc xin [1,4].

Bên cạnh đó, hiệu quả của các thể hệ PCV cũng có các biến thiên tự nhiên phụ thuộc vào số lượng huyết thanh, protein mang, lịch tiêm chủng và đặc điểm của quần thể (bao gồm cả nhóm trẻ nguy cơ cao như nhiễm HIV) đòi hỏi phải có một sự tổng hợp và phân tích toàn diện [1,5].

Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu tổng quan hệ thống và phân tích gộp dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn nhất toàn cầu. Mục tiêu cốt lõi là đánh giá hiệu quả của PCVs trong việc phòng ngừa bệnh viêm phổi ở trẻ em, tập trung so sánh sự khác biệt về hiệu quả giữa các tiêu chí chẩn đoán lâm sàng và X-quang, qua đó cung cấp bằng chứng y khoa vững chắc hỗ trợ cho các chính sách tiêm chủng quốc gia và toàn cầu.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Chiến lược tìm kiếm tài liệu

Nghiên cứu này được tiến hành và báo cáo theo hướng dẫn PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Chúng tôi đã thực hiện tìm kiếm tài liệu một cách hệ thống trên các cơ sở dữ liệu điện tử lớn bao gồm PubMed, Embase và Cochrane CENTRAL từ khi các cơ sở dữ liệu này bắt đầu hoạt động cho đến 15 tháng 3 năm 2026 [6,7].

Chiến lược tìm kiếm sử dụng chuỗi tìm kiếm chính xác (Exact Search String) có kết hợp các thuật ngữ MeSH, kết hợp linh hoạt các từ khóa tự do và toán tử Boolean. Các nhóm từ khóa chính bao gồm:

Đối tượng can thiệp: ‘pneumococcal vaccines’, ‘pneumococcal conjugate vaccine’, ‘PCV’, ‘PCV7’, ‘PCV9’, ‘PCV10’, ‘PCV11’, ‘PCV13’.

Bệnh lý/Kết quả: ‘pneumonia’, ‘community-acquired pneumonia’, ‘clinical pneumonia’, ‘Pneumococcal Infections’, ‘radiographic pneumonia’, ‘Respiratory Tract Infections’, ‘acute respiratory infection’, ‘community-acquired pneumonia’, ‘severe pneumonia’.

Quần thể nghiên cứu: ‘child*’, ‘infant*’, ‘pediatric*’, ‘newborn’, ‘toddler’.

Thiết kế nghiên cứu: ‘systematic review’, ‘meta-analysis’, ‘systematic review’, ‘meta-analysis’.

Không có giới hạn về ngôn ngữ được áp dụng trong quá trình tìm kiếm. Ngoài ra, danh sách tài liệu tham khảo của các bài báo tổng quan (reviews) và các nghiên cứu được chọn cũng được rà soát thủ công để đảm bảo không bỏ sót bất kỳ thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) quan trọng nào [6, 7].

2.2. Đặc điểm của các nghiên cứu

Các kết quả (outcomes) liên quan đến bệnh lý viêm phổi được báo cáo dưới dạng dữ liệu nhị phân (dichotomous data), cụ thể là số trẻ mắc bệnh trên tổng số trẻ tham gia nghiên cứu. Để đo lường hiệu quả điều trị gộp, chúng tôi sử dụng Tỷ số nguy cơ (Risk Ratios - RR) kèm theo khoảng tin cậy 95% (95% CI). Hiệu quả vắc xin tổng gộp (Vaccine Efficacy - VE) sẽ được quy đổi ngược lại từ Tỷ số nguy cơ thông qua công thức: $VE = (1 - RR) * 100\%$ [6,7].

Do dự kiến có sự không đồng nhất về mặt lâm sàng (chẳng hạn như sự khác biệt

về đặc điểm quần thể, thể hệ vắc xin, và phác đồ tiêm) giữa các thử nghiệm, chúng tôi đã áp dụng Mô hình tác động ngẫu nhiên (Random-effects model) theo phương pháp Mantel–Haenszel để tổng hợp dữ liệu [6,7].

Tính không đồng nhất về mặt thống kê (Statistical heterogeneity) giữa các nghiên cứu được đánh giá trực quan qua biểu đồ Forest Plot và định lượng thông qua chỉ số I^2 cùng kiểm định Chi-bình phương. Giá trị $I^2 > 50\%$ được xem là biểu hiện của sự không đồng nhất đáng kể (substantial heterogeneity). Phân tích thống kê được thực hiện riêng biệt cho hai nhóm quần thể: Ý định điều trị (Intention-to-Treat - ITT) nhằm phản ánh hiệu quả thực tiễn và theo đúng đề cương (Per-Protocol - PP) để đánh giá hiệu lực sinh học tối ưu của vắc-xin [6,7].

2.3. Tổng hợp dữ liệu và Phân tích thống kê

Để đánh giá sâu hơn hiệu quả của PCV và giải pháp không đồng nhất, chúng tôi đã tiến hành phân tích nhóm phân tích (Phân tích theo nhóm) dựa trên các tiêu chí:

Tiêu chuẩn mong đợi: So sánh giữa “viêm phổi lâm sàng” (độ nhạy cao, đặc tính kỹ thuật thấp) và “viêm phổi trên X-quang” (chuẩn WHO, có độ đặc hiệu cao với phế cầu).

Tình trạng HIV: So sánh trẻ em có miễn dịch bình thường với trẻ nhiễm HIV hoặc phơi nhiễm HIV (HEU) nhằm đánh giá vai trò của PCV tại vùng có nhiễm HIV nặng.

Tuổi thai khi sinh: So sánh hiệu quả và đáp ứng miễn dịch giữa trẻ sinh non (<37 tuần) và trẻ sinh đủ tháng.

Thể hệ vắc xin: So sánh PCV9, PCV10 và PCV11 để xác định tác dụng của số

lượng huyết thanh (hóa trị) lên hiệu quả phòng bệnh.

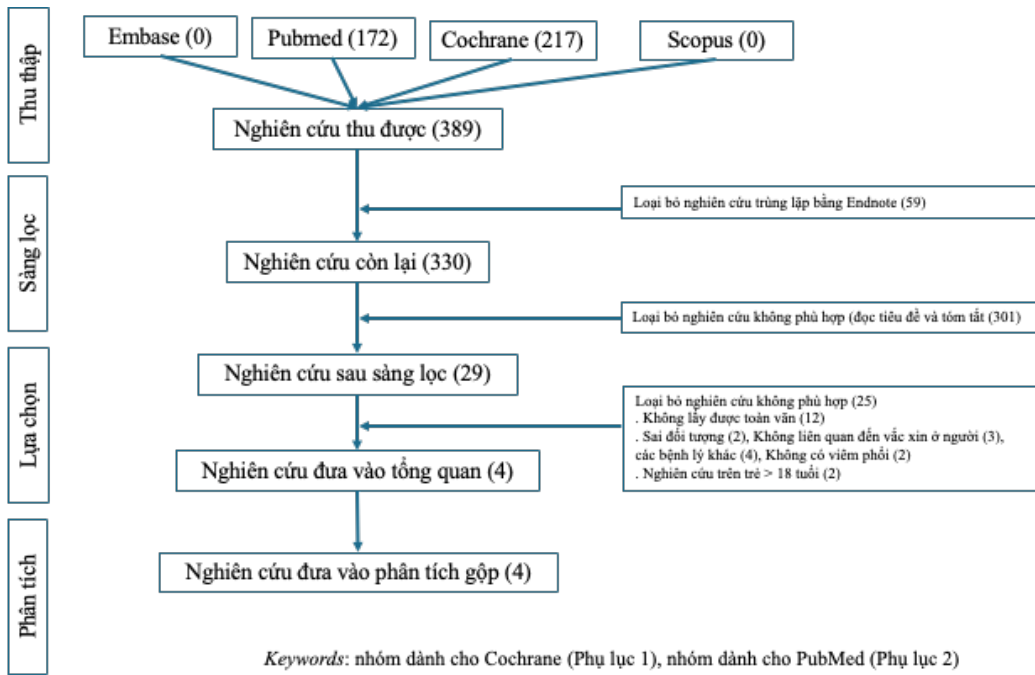
Tính không đồng nhất về mặt thống kê được đánh giá qua kiểm định Chi-bình phương và chỉ số I^2 . Về nguy cơ sai lệch xuất bản, do số lượng nghiên cứu đưa vào phân tích gộp ít hơn 10 nên việc sử dụng biểu đồ phễu (Funnel plot) là không phù hợp; tuy nhiên nguy cơ này được đánh giá định tính ở mức thấp do các thử nghiệm đều có quy mô lớn và đã đăng ký đề cương công khai.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Lựa chọn nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được tiến hành theo các bước: Xác định câu hỏi nghiên cứu - Xây dựng đề cương - Xây dựng chiến lược tìm kiếm - Tìm kiếm tài liệu - Quản lý tài liệu & loại trùng lặp - Sàng lọc tiêu đề / tóm tắt - Đọc toàn văn - Lựa chọn nghiên cứu đủ tiêu chuẩn - Trích xuất dữ liệu - Đánh giá nguy cơ sai lệch (Risk of Bias) - Tổng hợp kết quả - Đánh giá chất lượng bằng chứng - Viết báo cáo theo PRISMA 2020.

Thông qua chiến lược tìm kiếm tài liệu trên các cơ sở dữ liệu điện tử, sau khi loại bỏ các bài trùng lặp và sàng lọc qua tiêu đề/tóm tắt, chúng tôi đã chọn ra 29 bài nghiên cứu sau sàng lọc. Từ 29 bài này, chúng tôi đã loại trừ tổng cộng 25 bài (bao gồm 12 bài không lấy được toàn văn và 13 bài không đáp ứng tiêu chí như sai đối tượng, sai thiết kế). Cuối cùng, có 4 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) cốt lõi được đưa vào phân tích gộp.



Biểu đồ 1. PRISMA

3.2. Đặc điểm của các nghiên cứu

Bốn thử nghiệm lâm sàng được đưa vào (COMPAS, FinIP, Nam Phi, ARIVAC) bao gồm dữ liệu của hơn 120.000 trẻ em. Các

nghiên cứu này mang tính đại diện toàn cầu cao, trải dài từ các quốc gia thu nhập thấp/trung bình (Philippines, Nam Phi, Châu Mỹ Latinh) đến quốc gia phát triển (Phần Lan).

Bảng 1. Đặc điểm của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên

Đặc điểm	Tregnaghi 2014 (COMPAS)	Kilpi 2018 (FinIP)	Klugman 2003 (Nam Phi)	Lucero 2009 (ARIVAC)
Quốc gia	Argentina, Panama, Colombia	Phần Lan	Nam Phi	Philippines
Cỡ mẫu & Tuổi	N = 23.738 (Trẻ 6-16 tuần)	N = 47.366 (Trẻ < 19 tháng)	N = 39.836 (Trẻ 6 tuần)	N = 12.191 (Trẻ 6 tuần - 6 tháng)
Loại Vắc-xin	PHiD-CV10	PHiD-CV10	PCV9	PCV11
Lịch tiêm	4 liều (2, 4, 6 và 15-18 tháng)	3+1 hoặc 2+1	3 liều (6, 10, 14 tuần)	3 liều (6, 10, 14 tuần)
Kết quả chính	Viêm phổi nghi do vi khuẩn (B-CAP) và đông đặc	Viêm phổi chẩn đoán tại bệnh viện, Viêm phổi đông đặc	IPD và Viêm phổi đông đặc trên X-quang	Viêm phổi X-quang (WHO-PEP)

3.3. Đánh giá nguy cơ sai lệch

Chất lượng phương pháp luận của cả 4 thử nghiệm đều ở mức rất cao. Quá trình tạo chuỗi ngẫu nhiên, che giấu phân bổ và làm mù (đặc biệt là làm mù hội đồng chuyên gia

đọc X-quang độc lập) đều đạt mức nguy cơ thấp. Tuy nhiên, 100% các nghiên cứu bị đánh giá là có nguy cơ cao ở mục “sai lệch khác” do nhận tài trợ trực tiếp từ các hãng sản xuất vắc xin.

Bảng 2. Đánh giá nguy cơ sai lệch

Nghiên cứu	Tạo chuỗi ngẫu nhiên (Random sequence generation)	Che giấu phân bổ (Allocation concealment)	Làm mù người tham gia và nhân viên (Blinding of participants and personnel)	Làm mù người đánh giá kết cục (Blinding of outcome assessment)	Dữ liệu kết cục không đầy đủ (Incomplete outcome data)	Báo cáo có chọn lọc (Selective reporting)	Sai lệch khác (Other bias)
Tregnaghi 2014 (COMPAS)	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Không rõ	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Cao
Kilpi 2018 (FinIP)	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Cao
Klugman 2003 (Nam Phi)	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Cao
Lucero 2009 (ARIVAC)	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Thấp	<input type="checkbox"/> Cao

(Traffic Light - Risk of Bias Summary)

Ký hiệu:

- Màu xanh : Nguy cơ thấp (Low risk)
- Màu Vàng : Nguy cơ không rõ ràng (Unclear risk)
- Màu đỏ : Nguy cơ cao (High risk)

Bên cạnh đó, nghiên cứu COMPAS bị đánh giá có nguy cơ không rõ ràng (unclear risk) ở tiêu chí ‘Dữ liệu kết quả không đầy đủ’. Nguyên nhân là do có sự mất một lượng bệnh nhân không nhỏ giữa tập phân tích ITT và tập PP (chủ yếu do rút lui sớm và không tuân thủ lịch tiêm), khiến dữ liệu

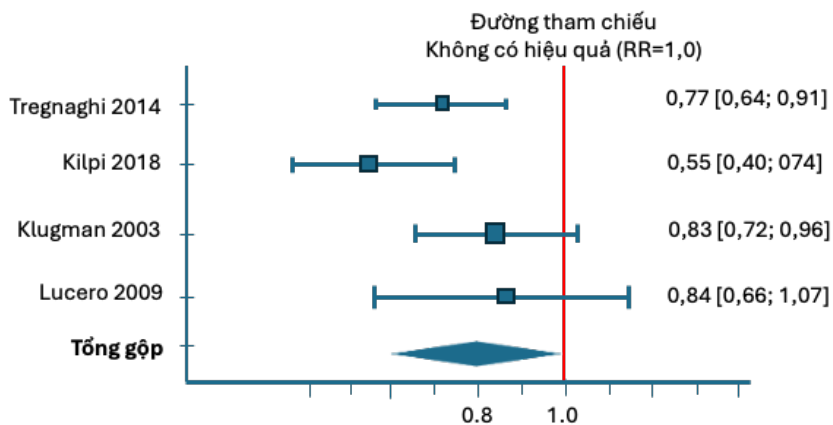
theo dõi bị gián đoạn.

3.4. Hiệu quả vắc xin đối với viêm phổi được xác định qua X-quang

3.4.1. Phân tích theo ý định điều trị (Intention-to-Treat_ITT)

Bảng 3. Viêm phổi được xác định qua X-quang (WHO-PEP / Consolidated CAP)

Nghiên cứu (Tác giả, năm)	Loại PCV	Nhóm can thiệp (PCVs)		Nhóm chứng (Control)		RR	CI95%		Ghi chú / Trích dẫn
		Số sự kiện (n_1)	Tổng số (N_1)	Số sự kiện (n_2)	Tổng số (N_2)		Lower	Upper	
COMPAS (Tregnaghi 2014)	PCV10	223	11.875	289	11.863	0,77	0,65	0,92	Ghi nhận đợt đầu tiên.
FinIP (Kilpi 2018)	PCV10	88	20.327	81	10.200	0,55	0,40	0,74	Gộp chung lịch tiêm 3+1 và 2+1 ở trẻ nhũ nhi.
Nam Phi (Klugman 2003)	PCV9	356	19.922	428	19.914	0,83	0,72	0,96	Tính trên tất cả trẻ (bao gồm cả nhiễm/không nhiễm HIV).
ARIVAC (Lucero 2009)	PCV11	119	6.097	141	6.094	0,84	0,66	1,07	Số N được trích từ báo cáo gốc của ITT.



Biểu đồ 2. Phân tích theo ý định điều trị (Intention-to-Treat_ITT)

Kết quả từ Biểu đồ 2 cho thấy phần lớn các nghiên cứu đều ghi nhận hiệu ứng bảo vệ rõ rệt của PCVs đối với viêm phổi đồng đặc (các chỉ số RR đều nhỏ hơn 1.0).

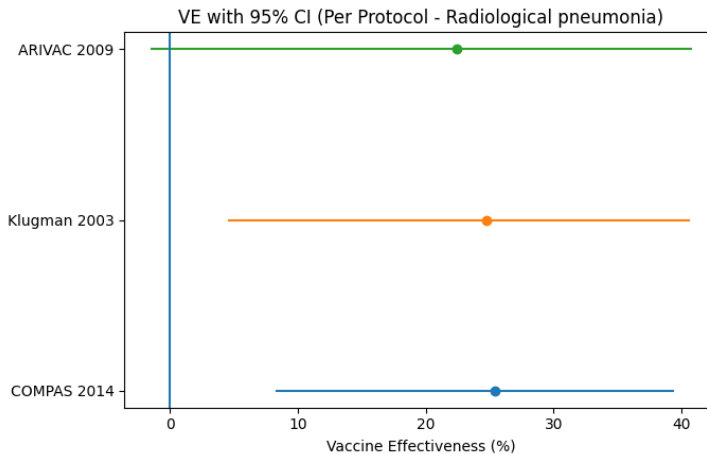
Nghiên cứu FinIP cho thấy hiệu quả bảo vệ cao nhất, trong khi thử nghiệm ARIVAC chưa đạt mức ý nghĩa thống kê trong phân tích ITT.

3.4.2. Phân tích theo nhóm tuân thủ (Per-Protocol - PP)

Bảng 4. Phân tích Per-Protocol (PP - Theo đúng đề cương)

Nghiên cứu (Tác giả, Năm)	Loại PCV	Nhóm can thiệp (PCVs)		Nhóm chứng (Control)		VE%
		Số sự kiện (n ₁)	Tổng số (N ₁)	Số sự kiện (n ₂)	Tổng số (N ₂)	
COMPAS (Tregnaghi 2014)	PCV10	155	10.295	206	10.201	25,4
FinIP (Kilpi 2018)	PCV10	<i>Không báo cáo PP</i>	-	<i>Không báo cáo PP</i>	-	-
Nam Phi (Klugman 2003)	PCV9	119	18.557	158	18.550	24,7
ARIVAC (Lucero 2009)	PCV11	93	6.013	120	6.018	22,4

Ghi chú: Dữ liệu PP của nghiên cứu Nam Phi được tính dựa trên nhóm trẻ tiêm đủ 3 liều vắc xin và không nhiễm HIV.



Biểu đồ 3. Phân tích Per-Protocol (PP - Theo đúng đề cương)

Phân tích PP này chứng minh tính nhất quán cao về hiệu lực sinh học tối đa của các loại vắc xin phế cầu cộng hợp đối với viêm phổi đông đặc khi trẻ tuân thủ tiêm đủ phác đồ.

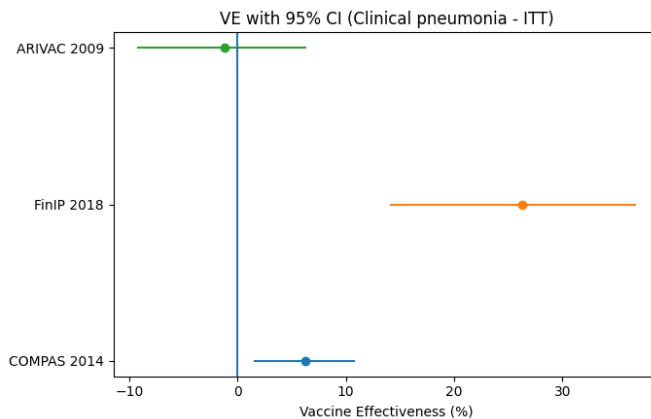
3.5. Hiệu quả vắc xin đối với biểu hiện viêm phổi trên lâm sàng

3.5.1. Phân tích Intention-to-Treat (ITT)

Bảng 5. Phân tích Intention-to-Treat (ITT)

Nghiên cứu (Tác giả, năm)	Định nghĩa ca bệnh	Nhóm can thiệp (PCVs)		Nhóm chứng (Control)		VE%
		Số sự kiện (n_1)	Tổng số (N_1)	Số sự kiện (n_2)	Tổng số (N_2)	
COMPAS (Tregnaghi 2014)	Viêm phổi ngờ ngờ (Suspected CAP)	2.455	11.875	2.616	11.863	6,3
FinIP (Kilpi 2018)	Viêm phổi chẩn đoán tại viện (Hospital- diagnosed)	398	20.327	271	10.200	26,3
ARIVAC (Lucero 2009)	Viêm phổi lâm sàng (Clinical pneumonia)	1.093	6.097	1.080	6.094	-1,2

Nghiên cứu Nam Phi (Klugman 2003) không được đưa vào phân tích gộp (meta-analysis) đối với kết quả viêm phổi lâm sàng do thử nghiệm gốc không báo cáo đầy đủ các số liệu thô tương thích để tiến hành tổng hợp dữ liệu.



Biểu đồ 4. Hiệu quả của vắc xin đối với chẩn đoán viêm phổi dựa vào lâm sàng

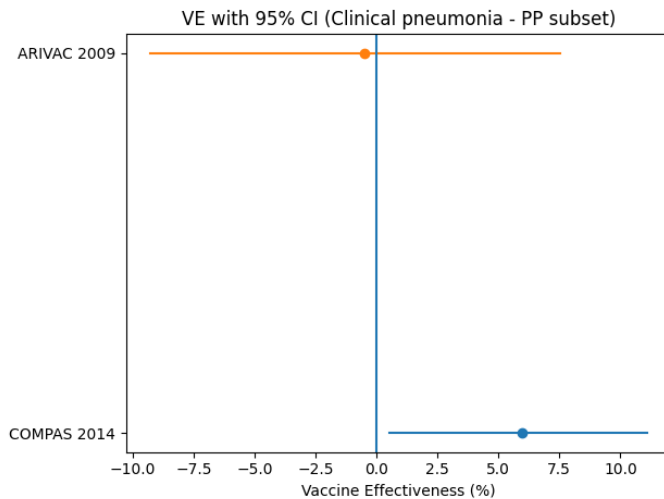
Biểu đồ 4 cho thấy hiệu quả của PCVs đối với biểu hiện viêm phổi trên lâm sàng thấp hơn đáng kể so với kháng định viêm phổi trên phim X-quang. Khoảng tin cậy của phần lớn các nghiên cứu (như ARIVAC và COMPAS) bao trùm hoặc nằm rất sát đường RR = 1.0, cho thấy vắc xin không tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê rõ rệt. Điều này phản ánh hiệu ứng pha loãng (dilution effect), do tiêu chuẩn viêm phổi

trên lâm sàng bao hàm một lượng lớn các ca bệnh do vi rút hoặc vi khuẩn không phải phế cầu. Ngoại lệ duy nhất là nghiên cứu FinIP ghi nhận mức giảm 26,3%, có thể do tiêu chuẩn nhập viện tại Phần Lan khắt khe hơn, giúp chọn lọc ra các ca bệnh có tỷ lệ do vi khuẩn cao hơn.

3.5.2. Phân tích trên đối tượng tuân thủ (Per-Protocol - PP)

Bảng 6. Phân tích Per-Protocol (PP) đối với Viêm phổi lâm sàng

Nghiên cứu (Tác giả, năm)	Định nghĩa ca bệnh	Nhóm can thiệp (PCVs)		Nhóm chứng (Control)		VE%
		Số ca mắc (n_1)	Tổng số (N_1)	Số ca mắc (n_2)	Tổng số (N_2)	
COMPAS (Tregnaghi 2014)	Viêm phổi nghi ngờ (Suspected CAP)	1.916	10.295	2.019	10.201	6,0
ARIVAC (Lucero 2009)	Viêm phổi lâm sàng (Clinical pneumonia)	934	6.013	930	6.018	-0,5



Biểu đồ 5. Phân tích Per-Protocol (PP) đối với Viêm phổi lâm sàng.

Phân tích trên đối tượng tuân thủ (Biểu đồ 5) tiếp tục củng cố mạnh mẽ giả thuyết về sự pha loãng hiệu ứng. Ngay cả khi trẻ tuân thủ tuyệt đối phác đồ tiêm, tác động của PCVs lên tổng thể gánh nặng viêm phổi lâm sàng vẫn rất hạn chế và gần như không có ý nghĩa thống kê ở phần lớn các thử nghiệm.

3.6. Các kết quả phụ: Bệnh phế cầu xâm lấn (IPD), Viêm tai giữa (AOM) và An toàn

Phòng ngừa IPD: PCVs chứng minh hiệu quả bảo vệ cao chống lại bệnh phế cầu xâm lấn. Hiệu quả đối với các tuyp huyết thanh có trong vắc xin đạt từ 65% (ở trẻ nhiễm HIV) lên đến 100% (ở trẻ khỏe

manh). Tại thử nghiệm Nam Phi, PCV9 làm giảm tới 67% đợt IPD đầu tiên do chủng kháng penicillin.

Viêm tai giữa (AOM): Thử nghiệm COMPAS ghi nhận VE đối với viêm tai giữa cấp tính được xác nhận qua lâm sàng (C-AOM) là 16,1% trong phân tích PP, nhưng tăng lên mức cao là 67,1% đối với C-AOM do các tuýp huyết thanh có trong vắc xin gây ra.

Tính an toàn và tỷ lệ tử vong: Các vắc xin phế cầu nhìn chung được dung nạp tốt. Tỷ lệ các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAEs) phân bố đồng đều giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng (ví dụ, 21,5% so với 22,6% tại thử nghiệm COMPAS). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân hay tử vong do viêm phổi giữa các nhóm nghiên cứu trong toàn bộ các thử nghiệm.

4. Bàn luận

4.1. Tổng hợp các phát hiện chính

Độ nhạy so với độ đặc hiệu trong đo lường kết quả: Mặc dù viêm phổi có đồng đặc trên X-quang (độ đặc hiệu cao) cho thấy tỷ lệ hiệu quả vắc xin (VE) cao và rõ ràng, nhưng việc sử dụng tiêu chí viêm phổi trên lâm sàng (độ nhạy cao) lại phản ánh tốt hơn tổng số ca bệnh (absolute burden) được ngăn ngừa trong thực tế y tế công cộng. Mặc dù thử nghiệm tại Nam Phi (Klugman 2003) không có đủ dữ liệu tương thích để chúng tôi đưa vào phân tích gộp về kết quả lâm sàng trong bài viết này, nhưng theo kết luận từ y văn của nghiên cứu gốc, tác giả đã chỉ ra rằng chính viêm phổi lâm sàng mới là thước đo cung cấp ước lượng tốt nhất về tổng gánh nặng viêm phổi do phế cầu được ngăn chặn trong cộng đồng.

Ý nghĩa của các dấu ấn sinh học: Để cải thiện độ đặc hiệu của chẩn đoán lâm sàng, việc kết hợp X-quang với các chỉ số như C-reactive protein (CRP \geq 40 mg/dL hoặc \geq 120 mg/dL) hoặc procalcitonin có thể làm tăng đáng kể ước tính hiệu quả của vắc xin.

4.2. Phân tích tính không đồng nhất

Tính không đồng nhất giữa các thử nghiệm được kiểm soát bằng cách sử dụng mô hình tác động ngẫu nhiên (Mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên), xuất phát từ hai yếu tố chính:

Đa dạng về lâm sàng và phương pháp: Các nghiên cứu có sự khác biệt lớn về địa lý (từ nước đang phát triển đến phát triển), thể hệ vắc xin (PCV9, PCV10, PCV11) và tiêm chủ (3+0, 2+1, 3+1).

Đa dạng về thống kê và kết nối cục bộ: Mức độ đồng nhất phụ thuộc lớn vào tiêu chuẩn Dự đoán bệnh viêm phổi: (1) Viêm phổi X-quang (Chuẩn WHO): Thể hiện sự nhất quán rất cao (VE dao động thu hẹp từ 22,9% – 25,7%). Thử nghiệm FinIP có VE cao (45%) ghi chỉ nhận các ca bệnh nghiêm trọng. (2) Phòng khám bệnh: Có sự bất đồng nhất (VE dao động từ -1,2% đến 26,3%). Nguyên nhân là do “hiệu ứng pha loãng” – tiêu chuẩn lâm sàng bao gồm cả các bệnh do vi rút hoặc vi khuẩn khác, vốn là bệnh biến mạnh động theo mùa và khu vực.

4.3. Đánh giá sai lệch do xuất bản và hạn chế của nghiên cứu

Do chỉ bao gồm 4 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) cốt lõi, sử dụng biểu đồ kỹ thuật (Biểu đồ phễu) là không phù hợp do không đủ sức mạnh thống kê. Tuy nhiên, đánh giá định tính cho thấy nguy cơ sai lệch xuất bản ở mức thấp nhờ các yếu tố:

Thử nghiệm đầy đủ: Cả 4 RCT đều là thử nghiệm giai đoạn III/IV với tổng kích thước mẫu hơn 120.000 trẻ. Với quy mô và kinh nghiệm lớn như vậy, việc giữ kín một nghiên cứu (có cả khi kết quả âm tính) gần như không thể xảy ra.

Tính minh bạch của dữ liệu: Tất cả đều được đăng ký đề cương công khai từ trước (như trên MedicalTrials.gov), giúp loại trừ nguy cơ báo cáo có chọn lọc (báo cáo có chọn lọc).

Nguy cơ tiềm ẩn: Dù vậy, cần ghi nhận rằng các RCT này đều hỗ trợ các tài liệu dược phẩm. Mặc dù tiêu chuẩn mong đợi X-quang đã được kiểm soát bởi các quyền độc lập của WHO, nhưng vẫn thiếu các đối số dữ liệu từ những thử nghiệm hoàn toàn độc lập với quy định tương thích.

5. Kết luận và kiến nghị

Vắc xin phế cầu cộng hợp (PCVs) có hiệu quả mạnh mẽ và rõ rệt trong việc ngăn ngừa viêm phổi có xác nhận qua X-quang ở trẻ em, bao gồm cả những nhóm trẻ có nguy cơ cao như trẻ phơi nhiễm/nhiễm HIV và trẻ sinh non.

Khuyến nghị việc sử dụng kết hợp các phương pháp chẩn đoán chuẩn hóa (như tiêu chuẩn X-quang của WHO và CRP) trong các nghiên cứu tương lai để đo lường chính xác hơn hiệu lực của vắc xin.

Tài liệu tham khảo

[1] Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póslleman A, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS medicine*. 2014;11(6):e1001657.

- [2] Kilpi TM, Jokinen J, Puumalainen T, Nieminen H, Ruokokoski E, Rinta-Kokko H, et al. Effectiveness of pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against pneumonia in children: a cluster-randomised trial. *Vaccine*. 2018;36(39):5891-901.
- [3] Iwata S, Kawamura N, Kuroki H, Tokoeda Y, Miyazu M, Iwai A, et al. Immunogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa vaccine in Japanese children: A randomized, controlled study. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(4):826-37.
- [4] Lucero MG, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simões EA, Lupisan S, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):455-62.
- [5] Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1341-8.
- [6] Higgins JPT, Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 6.4). Cochrane; 2023 [cited 2026 Mar 15]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [7] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.

PHỤ LỤC. TOÀN BỘ CÂU LỆNH TÌM KIẾM HOÀN CHỈNH

Phụ lục 1. Câu lệnh cho trang Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Pneumococcal Vaccines] explode all trees

#2 “pneumococcal vaccine”:ti,ab,kw OR “pneumococcal vaccines”:ti,ab,kw OR “pneumococcal conjugate vaccine”:ti,ab,kw OR “pneumococcal conjugate vaccines”:ti,ab,kw OR “pneumococcal polysaccharide vaccine”:ti,ab,kw OR “pneumococcal polysaccharide vaccines”:ti,ab,kw OR PCV:ti,ab,kw OR PCV7:ti,ab,kw OR PCV10:ti,ab,kw OR PCV13:ti,ab,kw OR PCV15:ti,ab,kw OR PCV20:ti,ab,kw OR PPSV23:ti,ab,kw OR Streptococcus pneumoniae vaccine:ti,ab,kw OR Streptococcus pneumoniae vaccines:ti,ab,kw OR pneumococcal immunization:ti,ab,kw OR pneumococcal vaccination:ti,ab,kw

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Pneumonia] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Respiratory Tract Infections] explode all trees

#6 pneumonia:ti,ab,kw OR pneumonias:ti,ab,kw OR “clinical pneumonia”:ti,ab,kw OR “severe pneumonia”:ti,ab,kw OR “radiographic pneumonia”:ti,ab,kw OR “lower respiratory tract infection”:ti,ab,kw OR “acute respiratory infection”:ti,ab,kw OR community-acquired pneumonia:ti,ab,kw OR acute lower respiratory infection*:ti,ab,kw OR ALRI:ti,ab,kw OR LRTI:ti,ab,kw

#7 #4 OR #5 OR #6

#8 MeSH descriptor: [Child] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Child, Preschool] this term only

#9 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees

#10 MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees

#11 MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees

#12 child:ti,ab,kw OR children:ti,ab,kw OR pediatric:ti,ab,kw OR paediatric:ti,ab,kw OR infant:ti,ab,kw OR newborn:ti,ab,kw OR neonate:ti,ab,kw OR toddler:ti,ab,kw OR childhood:ti,ab,kw OR preschool*:ti,ab,kw OR baby:ti,ab,kw OR babies:ti,ab,kw

#13 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#14 #3 AND #7 AND #13

#15 systematic review:ti,ab,kw OR meta-analysis:ti,ab,kw OR “systematic review”:ti,ab,kw OR “meta-analysis”:ti,ab,kw

#16 #14 AND #15

Phụ lục 2. Câu lệnh cho trang PubMed

(“Pneumococcal Vaccines”[Mesh] OR pneumococcal vaccine*[tiab] “Pneumococcal

Vaccines”[Mesh] OR “pneumococcal vaccin*”[tiab] OR “pneumococcal immuniz*”[tiab] OR “pneumococcal immunis*”[tiab] OR “pneumococcal inoculat*”[tiab] OR pneumococcal conjugate vaccine*[tiab] OR pneumococcal polysaccharide vaccine*[tiab] OR pneumococcal polysaccharide vaccine”[tiab] OR PCV7[tiab] OR PCV[tiab] OR PCV9[tiab] OR PCV10[tiab] OR PCV11[tiab] OR PCV13[tiab] OR PCV15[tiab] OR PCV20[tiab] OR PPSV23[tiab] OR “Streptococcus pneumoniae vaccine*”[tiab] OR “pneumococcal immunization”[tiab] OR “pneumococcal vaccination”[tiab])

AND

(“Child”[Mesh] OR “Child, Preschool”[Mesh] OR “Infant”[Mesh] OR “Infant, Newborn”[Mesh] OR “Pediatrics”[Mesh] OR child*[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR infant*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR newborn*[tiab] OR neonat*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab] OR toddler*[tiab] OR preschool*[tiab])

AND

(“Pneumonia”[Mesh] OR “Pneumonia, Pneumococcal”[Mesh] OR “Pneumococcal Infections”[Mesh] OR “Respiratory Tract Infections”[Mesh] OR “pneumonia”[tiab] OR “pneumonias”[tiab] OR “pneumococcal pneumonia”[tiab] OR “pneumococcal infection*”[tiab]) OR “acute respiratory infection*”[tiab] OR “acute lower respiratory infection*”[tiab] OR “lower respiratory tract infection*”[tiab] OR “upper respiratory infection*”[tiab] OR “community-acquired pneumonia”[tiab] OR “severe pneumonia”[tiab] OR “clinical pneumonia”[tiab] OR “radiographic pneumonia”[tiab] OR ARI[tiab] OR ALRI[tiab] OR LRTI[tiab])

AND

(systematic review[pt] OR meta-analysis[pt] OR “systematic review” OR “meta-analysis”)

AND

(“2010/01/01”[Date - Publication]: “2026/12/31”[Date - Publication])

NOT

(review[pt] OR case reports[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])