

Review panel on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease burden in Bangladesh, Indonesia and other Asian countries, Bangkok, 28–29 January 2004

On 28–29 January 2004, WHO convened a review panel on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease burden in Bangladesh, Indonesia and other Asian countries. The panel of experts was tasked to review data from recent studies on Hib disease burden in several Asian countries, with particular emphasis on two vaccine-effectiveness assessments from Bangladesh and Indonesia.

Recent population-based studies in China, India, Republic of Korea, Thailand and Viet Nam, conducted in collaboration with international organizations and the respective national health authorities, all showed an incidence of laboratory-confirmed Hib meningitis of fewer than 10 cases per 100 000 children aged <5 years. These studies were based on the methods described in the “WHO generic protocol for population-based surveillance of *Haemophilus influenzae* type b”.¹

The study in India documented a proportion of meningitis cases who were admitted to hospital without lumbar puncture or who died without hospital admission, suggesting important factors that may lead to under-estimation of meningitis incidence. In addition, rapid assessments based on the WHO protocol,² conducted in Bhutan, Maldives, Nepal and Thailand, found similarly low estimates of Hib disease incidence.

Groupe d'étude de la charge de morbidité due à *Haemophilus influenzae* type b (Hib) au Bangladesh, en Indonésie et dans d'autres pays d'Asie – Bangkok, 28 et 29 janvier 2004

Les 28 et 29 janvier 2004, l'OMS a réuni un groupe d'experts pour étudier la charge de morbidité due à *Haemophilus influenzae* type b (Hib) au Bangladesh, en Indonésie et dans d'autres pays d'Asie. Le groupe était chargé d'examiner les données issues d'études faites dernièrement sur la charge des pathologies à Hib dans plusieurs pays d'Asie, et notamment deux évaluations de l'efficacité des vaccins au Bangladesh et en Indonésie.

D'après toutes les études en population faites récemment en Chine, en République de Corée, en Inde, en Thaïlande et au Viet Nam en collaboration avec des organisations internationales et les autorités sanitaires nationales, l'incidence de la méningite à Hib confirmée en laboratoire est inférieure à 10 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans. Ces études ont été effectuées selon les méthodes exposées dans le «Protocole général de l'OMS pour la surveillance en population de *Haemophilus influenzae* type b».¹

Il ressort de l'étude menée en Inde qu'une partie des cas de méningite ont été hospitalisés sans ponction lombaire ou sont décédés sans avoir été hospitalisés, ce qui incite à penser que des facteurs importants peuvent entraîner une sous-estimation de l'incidence de la méningite. En outre, les évaluations rapides faites au Bhoutan, aux Maldives, au Népal et en Thaïlande selon le protocole de l'OMS² indiquent elles aussi une faible incidence estimative des pathologies à Hib.

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

5.500 4.2004
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ Document WHO/VRD/Gen/95.05 available at http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/hinfluenzaeb_surveillance.pdf or from the V&B Documentation Centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

² See document WHO/V&B/01.27, available from the V&B Documentation Centre.

¹ Document WHO/VRD/Gen/95.05 disponible en anglais seulement, pouvant être consulté sur http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/hinfluenzaeb_surveillance.pdf ou retiré auprès du Centre de documentation de V&B, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

² Voir document WHO/V&B/01.27 disponible auprès du Centre de documentation de V&B.

In Dhaka, Bangladesh, a case-control study was conducted to determine the impact of Hib vaccine on pneumonia and meningitis incidence. This study found only 8 Hib pneumonia cases confirmed by blood culture, compared with 343-672 cases of pneumonia defined by radiological criteria. Three doses of Hib-containing vaccine reduced the risk of radiological pneumonia by 15% to 45%, depending on the case-definition applied, suggesting that incidence of Hib pneumonia prevented by vaccination was 8 to 20 times higher than culture-confirmed cases indicated. The incidence of purulent meningitis cases prevented by vaccination was twice that of laboratory-confirmed cases. This study relied on passive surveillance and was not designed to provide a community-based incidence rate estimate.

In Lombok, Indonesia, a randomized community study compared the incidence of clinical and radiological pneumonia, as well as of clinical and laboratory-confirmed Hib meningitis, among children vaccinated against Hib and unvaccinated controls (vaccine probe study). In this study, the incidence of laboratory-confirmed Hib meningitis in the unvaccinated group was 19 per 100 000 children aged 11 weeks to 2 years (this translates into <10 cases per 100 000 children aged <5 years if it is assumed that no cases occur after 2 years of age). However, the incidence of clinical meningitis prevented by Hib vaccination ranged between 47 and 156 cases per 100 000 children aged 11 weeks to 2 years, depending on the case definition used. Results were less conclusive for pneumonia: pneumonia defined by clinical criteria (but not radiological pneumonia) among vaccinated children was consistently reduced.

From these data, the panel concluded that, in both studies, Hib meningitis incidence was greater than that which could be measured through surveillance for laboratory-confirmed cases. Factors affecting surveillance sensitivity include preclinical (delayed contact, use of antibiotics) and clinical (rate of lumbar puncture, specimen handling) factors. The Dhaka study also provided evidence for the occurrence of Hib pneumonia and for the low sensitivity of blood culture to measure its incidence.

The panel proposed a series of recommendations to assist Bangladesh, Indonesia and other Asian countries in further clarifying their true incidence of Hib disease:

- In Bangladesh, data from the case-control study need to be linked to population-based studies of the incidence of clinical meningitis and pneumonia in order to obtain estimates of Hib meningitis and pneumonia incidence.
- In Indonesia, the Lombok data demonstrate a significant burden of Hib meningitis, but local health officials are concerned that these data may not be representative of the rest of Indonesia. Therefore, smaller studies to determine rates of purulent meningitis in other parts of the country may be used to estimate rates of Hib meningitis using Lombok data.
- WHO should assist countries that are considering the adoption of Hib vaccination into their infant immunization schedule to strengthen their surveillance and diagnostic capacity for clinical and laboratory-confirmed meningitis.

There are four possible approaches to the assessment of Hib disease burden in Asia for which those recent studies provide additional insights:

- Rapid assessments provide a useful framework. The assumptions used in these models should, however, be

Une étude cas-témoins a été réalisée à Dhaka (Bangladesh), pour connaître l'effet du vaccin anti-Hib sur l'incidence de la pneumopathie et de la méningite. Seulement 8 cas de pneumopathie à Hib confirmés par hémoculture ont été recensés, contre 343 à 672 cas de pneumopathie diagnostiqués d'après des critères radiologiques. Trois doses d'un vaccin conjugué contenant le vaccin anti-Hib réduisent le risque de pneumopathie diagnostiquée par radiologie de 15% à 45% en fonction de la définition du cas appliquée, ce qui permet de penser que l'incidence de la pneumopathie à Hib évitée grâce à la vaccination est de 8 à 20 fois supérieure à celle qu'indiquent les hémocultures. Le nombre de cas de méningite purulente que la vaccination a permis d'éviter est deux fois supérieur à celui des cas confirmés en laboratoire. L'étude était fondée sur la surveillance passive et n'était pas conçue pour donner une estimation du taux d'incidence dans la communauté.

Une étude randomisée en communauté a été menée à Lombok, en Indonésie, pour comparer l'incidence de la pneumopathie clinique et de la pneumopathie «radiologique» ainsi que de la méningite à Hib clinique et de la méningite confirmée en laboratoire chez les enfants vaccinés contre Hib et chez des témoins non vaccinés. Dans cette étude, l'incidence de la méningite à Hib confirmée en laboratoire dans le groupe non vacciné est de 19 pour 100 000 enfants âgés de 11 semaines à 2 ans (soit < de 10 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans si l'on considère qu'aucun cas ne se produit après l'âge de 2 ans). Toutefois, l'incidence de la méningite clinique évitée grâce à la vaccination anti-Hib varie de 47 à 156 cas pour 100 000 enfants âgés de 11 semaines à 2 ans selon la définition du cas utilisée. Les résultats sont moins probants pour la pneumopathie: la pneumopathie définie d'après des critères cliniques (contrairement à la pneumopathie «radiologique») était toujours réduite chez les enfants vaccinés.

D'après ces données, le groupe d'experts a conclu que, dans les deux études, l'incidence de la méningite à Hib était supérieure à celle qu'il était possible de mesurer par la surveillance des cas confirmés en laboratoire. Les facteurs qui influent sur la sensibilité de la surveillance sont pré-cliniques (examen tardif, administration d'antibiotiques) et cliniques (taux de ponction lombaire, manipulation des prélèvements). L'étude de Dhaka montre aussi que la pneumopathie à Hib est présente et que les hémocultures sont peu sensibles quand il s'agit de mesurer son incidence.

Le groupe a formulé une série de recommandations pour aider le Bangladesh, l'Indonésie et d'autres pays d'Asie à mieux déterminer l'incidence réelle des pathologies à Hib:

- Au Bangladesh, il faut associer les données de l'étude cas-témoins avec celles d'études en population sur l'incidence de la méningite et de la pneumopathie cliniques pour obtenir une estimation de l'incidence de la méningite et de la pneumopathie à Hib.
- En Indonésie, les données recueillies à Lombok montrent que la charge de la méningite à Hib est importante, mais les autorités sanitaires locales pensent qu'elles ne sont peut-être pas représentatives du reste de l'Indonésie. Il serait donc utile de faire des études plus restreintes pour connaître le taux de méningite purulente dans d'autres régions du pays et pouvoir ainsi estimer le taux de méningite à Hib à l'aide des données de Lombok.
- L'OMS devrait aider les pays qui envisagent d'intégrer la vaccination anti-Hib dans le calendrier vaccinal des nourrissons à développer leur potentiel de surveillance et de diagnostic de la méningite clinique et de la méningite confirmée en laboratoire.

Ces études récentes apportent des éléments supplémentaires sur les quatre méthodes utilisables pour évaluer la charge des pathologies à Hib en Asie:

- Les évaluations rapides constituent un cadre utile. Les hypothèses sur lesquelles reposent ces modèles doivent cependant être

carefully re-evaluated and adapted on the basis of regional evidence.

- Population-based surveillance of laboratory-confirmed Hib meningitis will result in an underestimate of the true disease burden. Adjustment as proposed by the rapid assessment tool is one way to correct for these limitations.
- Case-control studies of vaccine effectiveness provide a convenient way to assess vaccine impact if they can be linked to existing disease surveillance data and if access to immunization is comparable among cases and controls.
- Vaccine probe studies are a robust way of assessing the burden of disease. However, they are extremely expensive and results may vary depending upon the case definition used. The panel nevertheless endorses the plan for a proposed probe study in India and recognizes that an additional probe study might be needed in Asia. ■

réexaminées avec attention et adaptées en fonction des données régionales.

- La surveillance en population de la méningite à Hib confirmée en laboratoire donne une sous-estimation de la charge de morbidité réelle. L'une des solutions pour obtenir des chiffres plus justes est de procéder à des ajustements tels que ceux proposés par l'outil d'évaluation rapide.
- Les études cas-témoins sur l'efficacité des vaccins sont un moyen pratique d'évaluer l'impact d'un vaccin à condition qu'elles puissent être associées à des données de surveillance de la maladie et que l'accès à la vaccination soit comparable pour les cas et pour les témoins.
- Les études qui utilisent la vaccination comme moyen de comparaison sont une méthode robuste pour évaluer la charge de morbidité. Elles coûtent cependant très cher et leurs résultats peuvent varier selon la définition du cas utilisée. Le groupe a néanmoins approuvé un projet d'étude de ce type en Inde et estime qu'une autre serait peut-être nécessaire en Asie. ■