

内容

457 登革热疫苗：世界卫生组织
立场文件——2018年9月

登革热疫苗：世界卫生组织立场文件——2018年9月

前言

依据为各会员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）就预防具有全球公共卫生影响相关疾病的疫苗及联合疫苗，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注的是疫苗在国家大规模免疫规划中的使用，它们总结了各疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗总结了 WHO 目前的立场。

这些文件经过外部专家和 WHO 工作人员审阅，并由 WHO 免疫策略咨询专家组（Strategic Advisory Group of Experts, SAGE）进行审核和认可（<http://www.who.int/immunization/sage/en>）。现有证据质量的系统评估使用了“推荐分级的评估、制定和评价方法”（GRADE）。SAGE 的决策过程详见“从证据到建议”表¹。疫苗立场文件的制定程序描述可参见：http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf。

立场文件主要供国家公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。对这些文件感兴趣的还有国际资助机构、疫苗咨询组织、疫苗生产商、医学界人士、科学媒体和普通公众。

这份立场文件取代了 2016 年 WHO 关于首个注册的登革热疫苗 CYD-TDV 的立场文件²。2017 年 11 月，使用新的血清学实验方法回顾性分析临床试验数据的结果面世。该实验方法能够根据受试者在接种第一剂次疫苗之前的登革热感染情况对其进行分类。这些数据表明，在确认疫苗对血清学阳性个体有长期保护作用的同时，血清学阴性的疫苗接种者相比未接种者患重症登革热的风险更高³。鉴于这些发现，SAGE 于 2018 年 4 月提供了修订版建议，本立场文件以此建议为基础。SAGE 在 2018 年 4 月会议上所展示的证据详见：<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>。

¹ 基于证据的疫苗相关建议制定指南。日内瓦：世界卫生组织；2017（http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf，2018 年 4 月获得）。

² 见 No. 30, 2016, pp. 349-364。

³ 赛诺菲巴斯德。赛诺菲公司发布最新登革热疫苗信息（<http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-updates-information-on-dengue-vaccine/>，2018 年 5 月获得）。

背景

流行病学

登革热是全球热带和亚热带地区的一个重要公共卫生问题。在过去 50 年里，登革热的发病率空前升高，疫情暴发的频率和幅度也不断增加。128 个国家的大约 39 亿人处在感染登革热病毒的风险之中⁴⁻⁵。WHO 非洲、东南亚和西太平洋区域是受影响最严重的地区。登革热病例数通常被低估，有许多病例被误诊。根据最近的估计，每年发生 3.9 亿例登革热感染（95%置信区间[confidence interval, CI]: 2.84-5.28 亿），其中包括 0.96 亿例（95%CI: 0.67-1.36 亿）有症状感染（包括各种疾病严重程度）⁶。据估计，每年大约有 50 万有危险症状或患重症登革热的登革热病例需要住院治疗⁷，且登革热每年导致约 20 000 例死亡⁸。如将中度或重症急性登革热导致的残疾以及登革热病愈后的慢性疲劳考虑在内，2013 年有 566 000（186 000-141 5000）健康寿命损失年归因于登革热。若将致死和非致死结局一并考虑，登革热与 144 万（73 万-198 万）伤残调整寿命年（disability-adjusted life-years, DALYs）有关⁸。

登革热是虫媒传染病中传播最迅速的，地理分布范围持续扩大⁹，对旅行者的影响也持续增加¹⁰。目前还没有有效而持久的媒介控制措施，也很难保持做好个人防护措施¹¹。登革热病毒主要通过人-蚊-人循环维持。最主要的传播媒介是在白天叮咬人畜的埃及伊蚊。埃及伊蚊在大多数热带和亚热带地区都有分布，由于很容易在储水容器中繁殖，故而对城市环境适应性强。白纹伊蚊是第二常见的登革热传播媒介，因其可在较冷的温带气候中生存，故已播散到北美和越来越广的欧洲区域。然而，温带地区的登革热暴发仍然很罕见，因为与埃及伊蚊相比白纹伊蚊传播登革热的效率较低。其他蚊种在东南亚和西非维持着猴-蚊循环，但是从其他灵长类动物向人类传播登革热病毒的情况十分罕见。

登革热传播的强度受人口密度和生态学因素（如温度、降水和海拔）影响，因此在各国之间和国家内部都有较大差异。⁹ 高强度的登革热传播导致年轻人群感染率较高，反映为在这些年龄组有很高的血清阳性率。为了按年龄组衡量传播强度，WHO 提供了设计和实施估计不同年龄段登革热血清学阳性率的横断面血清学调查的指南¹²。

病原体

登革热病毒属于黄病毒科黄病毒属。登革热病毒一共有 4 种血清型（DENV-1, DENV-2, DENV-3 和 DENV-4），这四种血清型在全球均有循环，在地方性流行最严重的国家，近年来全部 4 种血清型

⁴ Brady OJ et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(8):e1760.

⁵ Jentes ES et al. Evidence-based risk assessment and communication: a new global dengue-risk map for travellers and clinicians. *J Travel Med*. 2016 Sep 13;23(6). pii: taw062.

⁶ Bhatt S et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):504-507.

⁷ 见“登革热”情况说明。日内瓦：世界卫生组织；2018（<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>, 2018 年 6 月获得）。

⁸ Stanaway JD et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):712-723.

⁹ Wilder-Smith A et al. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(3):e101-e106.

¹⁰ Ferguson RW et al. Dengue in Peace Corps Volunteers, 2000-14. *J Travel Med*. 2016; 23(3).

¹¹ Lalani T et al. A comparison of compliance rates with anti-vectorial protective measures during travel to regions with dengue or chikungunya activity, and regions endemic for *Plasmodium falciparum* malaria. *J Travel Med*. 2016;23(5).

¹² 疫苗接种项目通报:登革热血清学调查设计和实施指南。日内瓦：世界卫生组织；2017（http://www.who.int/immunization/research/development/Dengue_Serosurveys_020617.pdf, 2018 年 5 月获得）。

均有报道¹³。黄病毒属病毒是有脂质包膜的单股正链 RNA 病毒。结构性膜蛋白（premembrane, prM）和包膜蛋白（envelope, E）镶嵌在脂质包膜中并展示在病毒颗粒表面。尽管有一些共同的结构性抗原，但登革热病毒的四种血清型在血清学和遗传学上是不同的¹⁴。登革热病毒感染能诱导产生血清型特异性抗体和可与其他 DENV 血清型交叉反应的抗体。人类被感染病毒的雌性蚊虫叮咬后病毒进入人体，病毒首先在局部的树突状细胞中复制。随后，病毒进入血液，进入巨噬细胞并激活淋巴细胞。登革热病毒主要感染髓系细胞，包括巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞。周围器官的感染可能是通过血液扩散导致的。

疾病

大约 75% 的登革热感染是轻症或无症状感染。对于有症状的病例，潜伏期通常为 4-7 天，也可为 3-14 天。最常见的临床表现是突然发热，伴头痛、眼窝痛、全身肌痛和关节痛、脸红、厌食、腹痛和恶心。全身性皮疹常见。实验室检测的异常情况可包括白细胞减少症和血小板减少症。

第二次被登革热病毒感染且感染的病毒血清型与首次感染不同的病例患重症登革热的风险增高。病毒与个体的天然和获得性免疫（取决于遗传背景和年龄）之间的相互作用影响患重症登革热的风险¹⁵。登革热病毒感染不导致慢性感染或携带。大多数第三、四次感染为无症状或轻症感染¹⁶。

为便于临床诊断，WHO 将登革热疾病分为(i)带有或不带有向重症登革热进展的危险症状的登革热，和(ii)重症登革热¹⁷。重症登革热的危险症状包括腹部疼痛或反跳痛、持续呕吐、临床积液、粘膜出血、嗜睡或坐立不安、肝肿大超过 2cm，或红细胞比容增高和血小板计数快速减少同时发生。重症登革热的判断标准包括：任何导致休克或积液的严重血浆渗漏的征兆伴呼吸窘迫、严重出血或严重器官损伤。在 2009 年的登革热指南中，WHO 提供了一个更详细的有症状的登革热临床病例分类¹⁷；WHO 东南亚区域办事处于 2011 年发行了该指南的扩展版¹⁸。

诊断、治疗和预防

诊断检测。根据距离发热开始的时间选择实验室检测方法。在起病后 5 天内的发热期，登革热感染可能可以通过病毒分离、核酸扩增试验（如逆转录聚合酶链反应[reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR]）或病毒抗原检测（如通过酶联免疫吸附试验[enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA]或快速诊断试验[rapid diagnostic tests, RDTs]检测登革热非结构性蛋白 1[non-structural protein 1, NS1]）来诊断¹⁷。在起病后 4-5 天以后，登革热病毒和抗原会从血液中消失，同时抗登革热特异性抗体出现，因此应用血清学方法来诊断。

登革热感染引起的抗体应答因宿主的免疫状态不同而不同。既往没有感染过黄病毒属病毒的病人发生初次应答，其特点是特异性抗体缓慢增加。发病后 3-5 天约 50% 病人中可检测到登革热特异性 IgM

¹³ Messina JP et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol.* 2014 22(3): 138–146.

¹⁴ Guzman MG et al. Dengue. *Lancet.* 2015;385(9966):453–465.

¹⁵ Grange L et al. Epidemiological risk factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infection. *Front Immunol.* 2014; 11:5:280.

¹⁶ Gibbons RV et al. Analysis of repeat hospital admissions for dengue to estimate the frequency of third or fourth dengue infections resulting in admissions and dengue hemorrhagic fever, and serotype sequences. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(5):910–913.

¹⁷ 登革热诊断、治疗、预防和控制指南。日内瓦：世界卫生组织；2009（在 <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>, 2018 年 4 月获得）。

¹⁸ 登革热和登革出血热预防与控制综合指南。日内瓦：世界卫生组织；2011（http://www.searo.who.int/entity/vector_borne_tropical_diseases/documents/SEAROTPS60/en/, 2018 年 7 月获得）。

抗体，到第 5 天可在 80%病人中检测到，到第 10 天 99%的病人中可检测到¹²。IgM 抗体水平在 2 个星期后达到峰值，在 2-3 个月内逐渐下降至不可检出。在发病一周后可能可以检测到低水平的抗登革热 IgG，但是通常要到发病 10 天以后才可检测到；IgG 的水平随后缓慢上升，被认为可终生持续存在。在既往感染过登革热病毒（或其他黄病毒属病毒）的病人中，登革热 IgG 滴度在发病第一周内迅速上升。因易受其他黄病毒属病毒交叉反应抗体的影响，血清学诊断方法通常不能确定感染病毒的血清型，且经常需要配对的急性期和恢复期样本来确诊。

噬斑减少中和试验（plaque reduction neutralization test, PRNT）特异性更高且可能比 ELISA 检测登革热 IgG 更敏感。然而，PRNT 耗费大量人力，且需要在专业实验室进行，因此不常规应用于登革热诊断。尽管 RDTs 可以进行 NS1 抗原或 IgM、IgG 抗体检测（也可以两者或三者相结合），这些试验的敏感性和特异性通常都低于同等的以实验室为基础的诊断方法。

反映个体是否有既往登革热感染的血清学状态可以通过血清学实验确定。血清学实验的特异度将取决于暴露于其他黄病毒属病毒的情况（如寨卡、西尼罗河热、蜱传脑炎（Tick-borne Encephalitis, TBE）、日本脑炎（Japanese encephalitis, JE）、黄热病（yellow fever, YF）病毒以及其他病毒）或黄病毒属疫苗的接种情况（例如 TBE、YF 或 JE 疫苗）。据报道，使用间接 ELISA 检测恢复期血清样本中的登革热 IgG 抗体的敏感度高达 90%，特异度在 86%到 100%之间，但是这些研究是在寨卡病毒大规模暴发之前进行的¹⁹。目前还没有经过验证或注册的 RDT 可用于测定登革热特异性血清学状态。目前已开发出用于诊断急性感染的可检测登革热 IgG 的 RDTs，其中包含了可检测登革热 IgG 的组分，用以检测在第二次登革热感染急性期晚期或恢复期早期血清中的登革热 IgG 抗体²⁰。

治疗。目前没有可用于治疗登革热的特异性抗病毒疗法。临床上以支持治疗为主。对于进展到毛细血管渗漏的病例，即时建立和监测血管内灌注是至关重要的。临床诊疗的改善已将住院登革热的病死率（case fatality rate, CFR）降低到 1%以下。出现暴发的情况下、在不熟悉登革热临床诊疗或缺少资源的情况下，CFR 可能更高²¹。

预防。直到最近疫苗获批之前，控制或预防登革热病毒传播的唯一方法是针对媒介蚊虫进行干预，对此 WHO 建议进行综合的媒介管理¹²。尽管许多研究表明在采取不同形式的媒介控制之后，昆虫学指标有所下降，但缺乏证明这些干预措施对登革热发病率和疾病严重程度的影响的数据²²。一些常见的通过环境管理干预措施阻止蚊虫进入产卵栖息地的策略包括：适当处置固体废物，清除人造的蚊虫栖息地，每周遮盖、排空并清理家庭用水贮存容器，在室外贮水容器内施用适当的杀虫剂或蚊虫捕食者，使用个人及家居防护用品，例如纱窗、长袖衣物、经杀虫剂或防护剂处理的物料、蚊香和杀虫喷雾，提高社区参与和动员以实现持续蚊媒控制，以及使用空中喷雾喷洒杀虫剂。

自然获得的免疫

由于人体对 4 种 DENV 血清型中的一种或多种有部分免疫力，宿主对登革热感染的应答具有复杂性，我们对登革热病毒自然感染所刺激的免疫应答的了解有限。登革热病毒感染诱导生成的中和抗

¹⁹ Groen J et al. Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(6): 867–871.

²⁰ Pal S et al. Multicountry prospective clinical evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assays and two rapid diagnostic tests for diagnosing dengue fever. *J Clin Microbiol* 2015; 53(4): 1092–1102.

²¹ Simmons CP et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine*. 2015;33(50):7061–7068.

²² Achee NL et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5):e0003655.

体可能是保护性免疫应答的重要组成部分^{23, 24}。在初次感染登革热病毒的一种血清型后,对感染血清型的保护(同型保护)被认为是持久的,而对其他血清型的临时交叉保护(异型保护)可持续2年^{25, 26}。随着交叉保护的中和抗体的衰减,再次感染其它血清型登革热的病例比无既往登革热感染而感染同种血清型的病例更有可能发生重症登革热,据报道相对危险度(relative risks, RR)约为7²⁷,尽管其他研究报道过更高^{28, 29}或更低的相对危险度³⁰。对于其母亲既往感染过2次或以上登革³¹热病毒且血液中仍有登革热 IgG 抗体的婴儿,其在一岁以内也可发生重症登革热^{32, 33, 34}。

当从第二次感染中恢复后,机体将建立广泛的免疫应答,因此极少观察到第三或第四次由不同血清型病毒感染所引起的重症疾病³⁵。造成第二次登革热病毒感染更严重的主要机制仍不清楚,尽管已发现抗体依赖的增强作用以及登革热 NS1 毒性与发病机理有关联^{36, 37}。病毒和宿主因素也与不同严重程度的临床表现相关。第二次感染后对多种血清型病毒产生保护的机制也不清楚。由于第二次感染可使感染者产生针对从未感染过的血清型的保护作用,其机制可能是诱导了长期的交叉保护抗体和/或细胞免疫。

疫苗

CYD-TDV (Dengvaxia®), 第一个获得上市许可的登革热疫苗,是一种四价重组减毒活疫苗,它使用减毒的黄热病毒 17D 株作为复制骨架。其它几种登革热疫苗正在临床研发中:其中正在进行三期临床试验评估的2个候选疫苗同样也是四价重组减毒活疫苗^{38, 39}。为评估减毒活疫苗的质量、安全性和效力,世界卫生组织已经出台了若干建议和要点^{40, 41}。本立场文件只涉及 CYD-TDV。

²³ Rodrigo WW et al. Dengue virus neutralization is modulated by IgG antibody subclass and Fcγ receptor subtype. *Virology*. 2009;394(2):175–182.

²⁴ Wu RS et al. Neutralization of dengue virus in the presence of Fc receptor-mediated phagocytosis distinguishes serotype-specific from cross-neutralizing antibodies. *Antiviral Res*. 2012;96(3):340–343.

²⁵ Montoya M et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2357.

²⁶ Reich NG et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *J R Soc Interface*. 2013;10(86):20130414.

²⁷ Sangkawibha et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol*. 1984 Nov;120(5):653–669.

²⁸ Graham RR et al. A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. *Studies in* 1995–1996. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(3):412–419.

²⁹ Thein S et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Ibid*. 1997;56(5):566–572.

³⁰ Balmaseda A et al. High seroprevalence of antibodies against dengue virus in a prospective study of schoolchildren in Managua, Nicaragua. *Trop Med Int Health*. 2006;11(6):935–942.

³¹ Endy TP et al. Prospective cohort studies of dengue viral transmission and severity of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;338:1–13.

³² Kliks SC et al. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38(2):411–9.

³³ Simmons CP et al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of dengue virus in infants. *J Infect Dis* 2007; 196:416–424.

³⁴ Chau TN et al. Dengue virus infections and maternal antibody decay in a prospective birth cohort study of Vietnamese infants. *J Infect Dis* 2009; 200:1893–900.

³⁵ Olkowski S. et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis*. 2013;208(6):1026–1033.

³⁶ Beatty RP et al. Dengue virus non-structural protein 1 triggers endothelial permeability and vascular leak that can be inhibited by anti-NS1 antibodies. *Science Translational Medicine* 2015; 7:304ra141.

³⁷ Modhiran N et al. Dengue virus NS1 protein activates cells via Toll-like receptor 4 and disrupts endothelial cell monolayer integrity. *Sci Transl Med* 2015; 7:304ra142.

³⁸ Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2016;15:509e17.

³⁹ Osorio JE et al. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(4):497–508.

⁴⁰ 登革热四价疫苗(减毒活疫苗)的质量、安全性和有效性指南附录2, WHO 技术报告系列第979号。日内瓦:世界卫生组织;2013 (http://www.who.int/biologicals/vaccines/Dengue_DB_5_April_2012_clean.pdf, 2018 8 月获取)。

⁴¹ Vannice KS et al. Clinical development and regulatory points for consideration for second-generation live attenuated dengue vaccines. *Vaccine* 2018 Mar 7. Pii: S0264-410X(18)302149-4.

CYD-TDV 已经在一些登革热流行国家获批上市，其中在大多数国家的疫苗适用年龄为 9-45 岁。CYD-TDV 的获批主要是基于 2 个平行三期临床试验的结果，即 CYD14 和 CYD15，共涉及亚洲和拉丁美洲 10 个登革热流行国家的 30 000 多名儿童^{42, 43}。此外，在泰国进行的 2b 期临床试验(CYD23/57) 提供了一些更长期的随访数据⁴⁴。临床试验中疫苗接种 3 剂次，每剂间隔 6 个月。研究方案包括以主要效力终点为目的的主动监测，即从第一剂接种至最后一剂接种后 13 个月(即第一剂接种后 25 个月)，还包括基于医院的 4 年延长监测以评估疫苗安全性，后者已在 2018 年年中完成。在包括血清学状态评估的免疫原性研究中，仅采集了 13%的受试者(CYD23 中的 7.5%，CYD15 中的 10%和 CYD14 中的 20%) 的疫苗接种前的基线血样本。2017 年，研究者用一种可检测抗登革热病毒 NS1 蛋白 IgG 的新型 ELISA 对所有受试者第一剂次疫苗接种后 13 个月的血液样本进行了检测，以进一步分析不同初始血清学状态受试者接种疫苗后的风险-效益情况(详见疫苗安全性)⁴⁵。

疫苗特征、成分、剂量、接种以及储存

CYD-TDV 是一种预防性的四价减毒活疫苗。CYD-TDV 中的活性物质是 4 种重组的减毒活登革热病毒，对应病毒的 4 种血清型。每一种单价 CYD 重组体分别用 4 种野生型登革热病毒的相应基因替换黄热病毒 17D 减毒活疫苗株基因组中编码 prM 和 E 蛋白的基因而得到。最终疫苗中包含的 4 种减毒活登革热疫苗病毒均为 4.5—6.0 log¹⁰ 半数细胞培养感染量(median cell-culture infectious dose, CCID50)。疫苗免疫接种程序包含 3 剂次皮下注射，其中每剂 0.5 毫升，每两剂间隔 6 个月。

CYD-TDV 有单剂瓶装或多剂瓶装(5 人份)两种剂型。CYD-TDV 为冻干疫苗，其中单剂瓶装 在注射前要使用无菌的 0.4%氯化钠溶液溶解，多剂量瓶装使用 0.9%的氯化钠溶液溶解。溶解后的疫苗经皮下注射接种 0.5 毫升每剂次。提供的稀释剂有单剂注射器预装规格或多剂瓶装规格。CYD-TDV 不含佐剂或防腐剂。2°C至 8°C保存时，CYD-TDV 的保质期为 36 个月。疫苗稀释后必须在 2°C至 8°C 环境下避光保存。根据世界卫生组织对多剂装疫苗的规定，任何溶解后未使用的疫苗应在开启或溶解后 6 小时内或全部疫苗接种环节结束后的 6 小时内丢弃(以最早到达的时间为准)⁴⁶。该疫苗没有疫苗热标签(vaccine vial monitor, VVM)。

免疫原性

接种疫苗前血清学阳性(基线血清学阳性)的受试者(即有既往登革热感染证据)在疫苗接种后用 PRNT50 检测到的每一登革热血清型中和抗体的滴度均高于基线血清学阴性的受试者。在 9 岁以上人群中，基线血清学阳性的受试者接种第 3 剂疫苗后血清型 1、2、3 和 4 的中和抗体几何平均滴度(geometric mean titres, GMTs)分别为 703、860、762、306，基线血清学阴性的受试者中这一数据分别为 35、105、94、90⁴³。在 3 年的随访期内，9 岁及以上基线血清学阳性的受试者的中和抗体 GMTs

⁴² Capeding MR et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9951): 1358–1365.

⁴³ Villar L et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372(2): 113–123.

⁴⁴ Sabchareon A et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1559–1567.

⁴⁵ Sridhar S et al. Impact of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med*. 2018; 26;379(4):327–340.

⁴⁶ 多人份包装疫苗接种政策(MDVP)。日内瓦:世界卫生组织;2014(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14_07_eng.pdf, 2018 4月获得)。

高于 9 岁以下的受试者。在基线血清学阳性的受试者中，第二剂和第三剂疫苗接种后的中和抗体 GMTs 相差不大⁴⁷。

PRNT50 等中和试验方法使用在疫苗接种后短期内采集的血清，这无法区分单一血清型（持久的、血清型特异的）、短期或持久的异型（可中和多种血清型）抗体⁴¹。尽管已报道疫苗诱导的较高的中和抗体滴度与对特定血清型登革热病毒感染的保护相关，但迄今为止仍未建立登革热病毒的保护相关指标⁴⁸。

效力

CYD-TDV 的三期临床试验（CYD14 和 CYD15）纳入了 2-16 岁的受试者。CYD14 和 CYD15 的主动监测（纳入后 25 个月内）评估了针对不同严重程度、不同血清型的有症状的病毒学确诊的登革热（virologically-confirmed dengue illness, VCD）的疫苗效力。

在 2-16 岁年龄组中，对不同严重程度的有症状的 VCD 的疫苗效力是 60.3%（95% CI: 55.7-64.5）。在年龄较大的人群中疫苗的效力较高，9-16 岁年龄组的疫苗效力为 65.6%（95% CI: 60.7-69.9），而 2-8 岁年龄组为 44.6%（95% CI: 31.6-55.0）⁴⁹。

针对不同血清型的疫苗效力。2-16 岁的受试者中，针对血清型 1 的疫苗效力为 54.7%（95% CI: 45.4-62.3%），血清型 2 为 43.0%（95% CI: 29.4-53.9%），血清型 3 为 71.6%（95% CI: 63.0-78.3%），血清型 4 为 76.9%（95% CI: 69.5-82.6%）⁴⁹。9 岁及以上的受试者中，针对血清型 1、2、3 和 4 的疫苗效力分别是 58.4%（95% CI: 47.7-66.9%），47.1%（95% CI: 31.3-59.2%），73.6%（95% CI: 64.4-80.4%）和 83.2%（95% CI: 76.2-88.2%）⁴⁹。

预防住院的疫苗效力。在第一剂疫苗接种后 25 个月内，预防由于登革热和重症登革热导致的住院的疫苗效力高于预防任何严重程度的有症状 VCD 的效力。在所有年龄组和 9 岁及以上年龄组的受试者中，不按血清学状态分层的预防住院登革热的效力分别为 72.7%（95% CI: 62.3%-80.3%）和 80.8%（95% CI: 70.1%-87.7%）。据估算，所有年龄组和 9 岁及以上年龄组的受试者中，针对重症登革热的疫苗效力分别为 79.1%（95% CI: 60.0%-89.0%）和 93.2%（95% CI: 77.3%-98.0%）⁴⁹。

不同剂次的疫苗效力。由于三期临床试验中的大多数受试者（<90%）完成了全部 3 剂次的免疫接种，所以对 1 剂次和 2 剂次免疫接种程序下疫苗效力的评估只能在每剂接种后 6 个月的时间内进行。在 9-16 岁的受试者中，第 1 剂至第 2 剂之间针对有症状的 VCD 的疫苗效力为 70.8%（95% CI: 58.1-79.6%），第 2 剂至第 3 剂之间的疫苗效力为 66.6%（95% CI: 54.5-70.9%），第 3 剂至其后六个月内的疫苗效力为 62.4%（95% CI: 51.4 -70.9%）。第 1 剂和第 2 剂接种后 6 个月以外的保护作用未知的，因为随后接种的第 2 和第 3 剂也会产生额外的保护作用。

⁴⁷ Vigne C et al. Integrated immunogenicity analysis of a tetravalent dengue vaccine up to 4 years after vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(9):2004-2016.

⁴⁸ Katzelnick LC et al. Immune correlates of protection for dengue: State of the art and research agenda. Vaccine 2017; 35(36): 4659-4669.

⁴⁹ Hadinegoro SR. et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. N Engl J Med. 2015;373(13):1195-1206

不同基线血清学状态对应的疫苗效力。通过 PRNT 测定基线血清学状态的免疫原性子集约占所有受试者的 13%。对于 9 岁及以上年龄组，基线血清学状态阳性的受试者中，针对不同严重程度的有症状的 VCD 的疫苗效力为 81.9% (95%CI: 67.2%-90.0%)，基线的血清学状态阴性的受试者中的疫苗效力为 52.5% (95%CI: 5.9%-76.1%)。只有 CYD14 评估了 2-8 岁年龄组中不同基线血清学状态下的疫苗效力，基线血清学阳性受试者中，针对不同严重程度的有症状 VCD 的疫苗效力为 70.1%(95%CI: 32.3%-87.3%)，基线血清学阴性的受试者中的疫苗效力是 14.4% (95%CI: -111-63.5)。

疫苗保护作用持续的时间

临床试验中使用主动监测评估了第 1 剂接种后的 25 个月内对有症状的 VCD 的疫苗效力。在对所有受试者进行了为期 25 个月发热症状主动监测后，监测的目标改为只记录登革热住院病例；主动监测阶段之后的基于医院的监测持续了 4 年。在第 1 剂接种后的 6 年时间内，根据基线血清学状态分层后的针对住院和重症登革热保护作用的持续时间在下文阐述。

疫苗安全性

只有 13%的受试者提供了可测定基线血清学状态的血液样本。但是，基于一种新的测定抗登革热病毒 NS1 IgG 的 ELISA，疫苗公司能够用在试验的第 13 个月（即在全 3 剂次疫苗接种后）所采集的所有受试者的样本回顾性地推断受试者的基线血清学状态⁵⁰。CYD-TDV 编码黄热病毒（疫苗株）的非结构蛋白，其中包括 NS1，来替代登革热病毒的非结构蛋白；因此，新的检测方法能够将既往登革热病毒感染诱导的免疫反应与疫苗接种诱导的免疫反应区分开。据估计，抗登革热 NS1 IgG ELISA 将既往登革热感染者正确检测为血清学阳性的敏感度为 95.3%，而将无既往登革热病毒感染者正确检测为血清学阴性的特异性为 68.6%⁴⁵。因此，这一检测方法会出现误判，而在 13 个月的观察期内发生的登革热自然感染会使情况更复杂。研究者使用了数学方法来归属以减少误判⁴⁵。

一项计算了风险比（hazard ratio, HR）的病例队列研究，比较了整个研究期内不同基线血清学状态的受试者中，疫苗接种组和安慰剂对照组因登革热住院和发生重症登革热的情况³⁶。第一剂疫苗接种后 25 个月内所有 VCD 和整个随访期间（<60—72 个月）的住院 VCD 和重症 VCD 均纳入病例队列分析。其中包含了来自三个疫苗效力临床试验（CYD14、CYD15 和 CYD23/57）的 1258 例有症状 VCD、644 例住院 VCD 和 142 例重症 VCD。根据试验地点的不同，观察期在 60 至 72 个月之间。为确保临床一致性，一个独立的数据监督委员会在不清楚具体疫苗接种情况的条件下，参与登革热病例安全数据和分类的定期审查，包括 VCD 病例严重程度的评估⁴⁵。

不同血清学状态受试者首剂疫苗接种后 6 年内住院和重症登革热的危险度

基线血清学阳性的受试者。在 9-16 岁基线血清学阳性的受试者中，住院 VCD 和重症 VCD 的风险比分别为 0.21 (95% CI: 0.14-0.31) 和 0.16 (95% CI: 0.07-0.37)。疫苗接种者首剂疫苗接种后 60 个月内住院 VCD 和重症 VCD 的累计发生率分别为 0.38% (95% CI: 0.26-0.54%) 和 0.08% (95% CI: 0.03-0.17%)，而安慰剂对照组分别是 1.88% (95% CI: 1.54-2.31%) 和 0.48% (95% CI: 0.34-0.69%)⁴⁵。

在 2-8 岁基线血清学阳性的参与者中，住院 VCD 和重症 VCD 的风险比分别为 0.50 (95% CI: 0.33-0.77) 和 0.58 (95% CI: 0.26-1.30)。疫苗接种者首剂疫苗接种后 60 个月内住院 VCD 和重症 VCD 的累计发生率分别为 2.43% (95% CI: 1.70-3.46%) 和 0.61% (95% CI: 0.34-1.11%)，而安慰剂对照组分别是 5.05% (95% CI: 3.82—6.67%) 和 1.16% (95% CI: 0.68-1.98%)⁴⁵。

基线血清学阴性的受试者。在 9-16 岁基线血清学阴性的受试者中，住院 VCD 和重症 VCD 的风险比分别为 1.41 (95% CI: 0.74-2.68) 和 2.44 (95% CI: 0.47-12.56)。疫苗接种者首剂疫苗接种后 60 个月内住院 VCD 和重症 VCD 的累计发生率分别为 1.57% (95% CI: 1.13-2.19%) 和 0.40% (95% CI: 0.22-0.75%)，而安慰剂对照组分别是 1.09% (95% CI: 0.53-2.27%) 和 0.17% (95% CI: 0.04-0.83%)⁴⁵。

在 2-8 岁基线血清学阴性的受试者中，住院 VCD 和重症 VCD 的风险比分别为 1.95 (95% CI: 1.19-3.19) 和 3.31 (95% CI: 0.87-12.54)。疫苗接种者首剂疫苗接种后 60 个月内住院 VCD 和重症 VCD 的累计发生率分别为 5.72% (95% CI: 4.38-7.46%) 和 1.23% (95% CI: 0.76-1.99%)，而安慰剂对照组分别是 3.35% (95% CI: 2.14-5.21%) 和 0.36% (95% CI: 0.08-1.63%)⁴⁵。

归因危险度

每 1000 名血清学阴性的 9-16 岁疫苗接种者 5 年随访期间住院 VCD 和重症 VCD 的归因危险度 (attributable risks, ARs) 分别是 4.78 (95% CI: -13.99--24) 和 2.30 (95% CI: -7.0-10.67)；每 1000 名血清学阳性疫苗接种者相应的 ARs 分别为 -15.08 (95% CI: -25.44--4.97) 和 4.05 (95% CI: -9.59-0.63)⁴⁵。

不同血清学状态下的临床严重程度

在血清学阴性的受试者中，疫苗接种者相较于安慰剂对照组出现血浆渗漏和严重血小板减少症 (血小板计数 $<50\times 10^9/L$) 的风险更高⁵⁰。血清学阴性的疫苗接种个体呈现出的重症登革热临床特点与血清学阳性的未接种疫苗者类似。所有被感染的儿童均康复；没有因登革热而死亡的报道⁴⁵。

血清学阴性的疫苗接种人群出现严重不良结局的可能原因

血清学阴性的疫苗接种者与血清学阴性而不接种疫苗的受试者相比出现较高的超额住院和重症登革热的原因还不清楚，一个合理的假设是疫苗可能会刺激产生与自然初次感染类似的免疫反应。根据这一假设，对于血清学阴性的疫苗接种者，疫苗接种后的第一次野生型登革热病毒感染模拟了一个第二次登革热自然感染，与未接种疫苗者的两次登革热自然感染中的第二次类似地有较高的患重症登革热的风险。也就是说，疫苗会诱导一种免疫状态，使接种后的第一次自然感染登革热时出现重症的

风险升高^{51, 52}。这一假设可以解释为什么接种疫苗后的首次登革热病毒感染与重症疾病风险的增加有关。

非登革热结局

嗜内脏和嗜神经性疾病。嗜内脏和嗜神经性疾病是黄热病毒疫苗接种的罕见严重不良反应，且只在疫苗接种后一定时间内发生。到目前为止，在 CYD-TDV 受试人群中没有发现与 YF 成分相关的嗜内脏或神经性疾病的病例；在疫苗接种后 8 天以后发生的并发症都与疫苗无关⁵³。

非登革热不良反应。CYD-TDV 疫苗接种后的局部和全身不良反应与其他减毒活疫苗相当。在流行和非流行地区所进行的多个使用最终配方和最终疫苗接种程序的临床试验中 9-60 岁年龄组的安全数据汇总如下⁵⁴。66.5% 的 CYD-TDV 接种者出现了轻微的全身不良反应，安慰剂对照组为 59%。其中最常见的是头痛 (>50%)，心神不宁 (>40%) 和肌肉痛 (40%)。在 9-17 岁和 18-60 岁人群中，最多的 3 级全身反应是头疼 (6.4%)；而在 2-8 岁的儿童中则是发热 (4.4%)。CYD-TDV 疫苗接种者中，49.6% 出现继发注射部位不良反应，而安慰剂对照组为 36.5%。其中，最常见的是疼痛，18-60 岁 CYD-TDV 接种者中有 45.2%，9-17 岁接种者中有 49.2%。所有的继发注射部位不良反应中，大约有 1% 属于 3 级。在疫苗接种者中，血清学阴性和阳性人群的非登革热严重不良反应的发生没有差别。

特殊人群的疫苗接种、防范和禁忌症

由于血清学阴性受试者在接种疫苗后因感染登革热而住院的超额风险，世界卫生组织全球疫苗安全咨询委员会 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS) 认为，未感染野生型登革病毒的个体 (即血清学阴性受试者)，不应接种 CYD-TDV⁵⁵。

目前还没有 CYD-TDV 在免疫缺陷或 HIV 感染个体中的安全性数据。对于妊娠期登革热疫苗接种的潜在风险尚无系统研究。CYD-TDV 临床研究收集的数据中包含 58 名孕妇意外接种登革热疫苗后的妊娠结局⁵⁶。因数据有限，与对照组相比，目前还没有妊娠妇女在妊娠早期意外接种 CYD-TDV 增加不良妊娠结局的证据。

生产商规定，以下情况禁止接种疫苗：(1)对登革热疫苗任何组分有严重过敏反应，或在既往接种登革热疫苗或含有相同组分的其他疫苗后出现严重过敏反应者；(2)因先天或获得性免疫缺陷使得细胞免疫受损者；(3)免疫功能受损的有症状或无症状的艾滋病毒感染者；(4)孕妇或哺乳期妇女。

⁵⁰ Nascimento EJM et al. Development of an anti-dengue NS1 IgG ELISA to evaluate exposure to dengue virus. *J Virol Methods* 2018; 257:48–57.

⁵¹ Ferguson NM et al. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Science*. 2016 Sep 2;353(6303):1033-1036.

⁵² Flasche S et al. The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002181.

⁵³ 全球疫苗安全咨询委员，2018年6月6-7日。世界卫生组织；2018 (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/June_2018/en/，2018 8月获得)。

⁵⁴ Chuenkitmongkol S et al. Safety of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of 20 667 individuals aged 9 through 60 years of age. *Joint International Tropical Medicine Meeting*; 2015; Bangkok, Thailand.

⁵⁵ 见 No. 29/30, 2018, pp. 389–396。

⁵⁶ Skipetrova A et al. Dengue vaccination during pregnancy - An overview of clinical trials data. *Vaccine*. 2018;36(23):3345–3350.

联合接种

先前在疫苗适用年龄范围以外的儿童中进行的联合接种研究发现，当 CYD-TDV 与 DTaP-IPV/Hib、MMR 和 YF 疫苗联合使用时，没有发现任何安全问题，与这些疫苗单独使用时相比，CYD-TDV 和联合接种的疫苗均有很好的免疫原性。⁵⁷ 临床试验计划在流行区评估与 HPV 和 Tdap 疫苗联合接种的安全性和免疫原性。

CYD-TDV 疫苗接种的影响估计

CYD-TDV 疫苗接种在血清学阳性和阴性的个体中结局不同。在血清学阳性个体中，疫苗是安全有效的。而在血清学阴性的个体中，疫苗在接种后前两年提供了低水平的保护，随后使住院和患重症登革热的风险增加。对 9 岁以上和 2-8 岁的儿童，分别在第一剂接种后的 30 个月和 18 个月风险明显增加。与未接种疫苗的血清学阴性受试者相比，血清学阴性疫苗接种者在第三年出现的超额病例最多。

在登革热的年发病率和血清阳性率等流行病学参数背景下，对于 ≥ 9 岁者（疫苗获批使用的年龄组），疫苗接种后 5 年内患重症登革热的风险因接种前的血清学状态不同而不同。

- 在接种前呈血清学阳性的个体中，接种疫苗时重症登革热发病率为 1/1000，未接种时为 4.8/1000（有益）⁴⁵。
- 在接种前呈血清学阴性的个体中，接种疫苗时重症登革热发病率为 4.0/1000，未接种时为 1.7/1000（有害）⁴⁵。

总体而言，在受试的血清学阳性者中因疫苗保护而免于患重症登革热的数量远高于血清学阴性者中因疫苗接种而引起的重症登革热病例数。而特定环境中人群受益的程度取决于登革热血清阳性率和年发病率。根据试验结果推断：

- 对于 9 岁儿童中登革热血清阳性率为 70% 的地区，在 5 年的随访期内，疫苗在血清学阴性疫苗接种者中每引起 1 例超额住院登革热病例，就能使血清学阳性疫苗接种者中的登革热住院病例减少 7 例；血清学阴性疫苗接种者中每多 1 例重症登革热病例，同时血清学阳性疫苗接种者中就能减少 4 例重症登革热病例。
- 对于 9 岁儿童中登革热血清阳性率为 80% 的地区，在 5 年的随访期内，疫苗在血清学阴性疫苗接种者中每引起 1 例超额住院登革热病例，就能使血清学阳性疫苗接种者中的登革热住院病例减少 13 例；血清学阴性疫苗接种者中每多 1 例重症登革热病例，同时血清学阳性疫苗接种者中就能减少 7 例重症登革热病例。

在这种情况下，被疫苗保护而免于住院和患重症登革热的血清学阳疫苗接种者的数量远超出疫苗导致的住院和患重症登革热的血清学阴性疫苗接种者的数量。因此，需权衡疫苗接种的益处和一部分血清学阴性受试者面临的风险之间的利弊。

接种规划考虑

⁵⁷ Crevat D et al. First Experience of Concomitant Vaccination Against Dengue and MMR in Toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(8):884-892.

从人群健康的角度出发，有 2 种疫苗接种策略可供选择：(1)在疫苗接种前进行筛查，仅对那些经检测为血清学阳性的个体接种疫苗；(2)不进行个体筛查，根据人群血清阳性率决定是否引入疫苗。

(1)疫苗接种前筛查

在这一策略中，只对有既往登革热感染证据的个体接种疫苗（根据筛检或实验室确诊的既往登革热感染）。这种进行筛查后只对血清检测呈阳性的个体进行疫苗接种的策略既保留了血清学阳性个体因疫苗接种带来的益处也大大减少了血清学阴性个体接种疫苗的风险，这取决于筛查试验的特异性。疫苗接种前筛查策略相对于根据人群血清阳性率进行决策的另一个优势是它也适用于登革热流行中等或偏低的情况。

根据一级行政级别血清阳性率的估计而初步建立的数学模型表明，在国家层面上，疫苗接种前筛查策略实现的人口覆盖率将高于基于人群血清阳性率策略的人口覆盖率。⁵⁸ 既往只感染过一次登革热（既往单型感染）的个体最受益。只有一次既往登革热感染的可能性取决于年龄和传播强度。疫苗接种的目标人群是既往单型感染者，因此重症登革热（需住院治疗）发病的高峰年龄可以用来指导疫苗接种的最佳年龄。某地区接种疫苗的最佳年龄稍早于登革热住院率的高峰年龄。

虽然疫苗接种前筛查策略的目的是尽量减少对血清学阴性疫苗接种者的风险，但它仍然面临重大挑战。筛查检测必须高度特异以减少给血清学阴性个体带来的风险，并且需高度灵敏以确保绝大多数血清学阳性者受益。人群面临的重症登革热增加的风险取决于筛查试验的特异性。筛查试验特异性的可接受范围也可能因人群血清学阳性率不同而不同。当采用特异性为 80%的筛查试验时，血清阳性率为 80%的人群中的 4%的人可能因为筛查的假阳性结果及不必要的疫苗接种而面临更高的患重症登革热的风险；当采用特异性为 98%的筛查试验时，0.4%的人群将面临额外的风险。在登革热流行较低的地区，需要采取具高特异性的筛查试验，以确保较少的血清学阴性者非必要地接种疫苗。在流行较高的情况下，血清学阳性个体的检出概率（即阳性预测值）会更高。为了筛查的可行性，筛查试验最好是便于分发的即时 RDTs。然而，到目前为止还没有任何 RDTs 经验证和批准专门用于既往登革热感染（血清学状态）的筛查。

在大规模疫苗接种项目中，疫苗接种前筛查可能面临众多实践困难，包括成本、需要在疫苗接种前抽血以及公众对于这种疫苗接种战略的接受程度。就包括采血等疫苗接种前筛查的原理与公众进行沟通会很复杂。该疫苗只适用于既往感染过登革热的人这一点也与公众的直觉相悖，而且还可能造成医务人员的困惑。此外，因为不可能有特异性为 100%的筛查试验，某些血清学阴性的个体会因假阳性检测结果而错误接种疫苗。另外，虽然疫苗对血清学阳性个体的保护效果很好，但还不能提供完全保护。因此，需要告知接种者他们仍然面临患登革热的风险，并应坚持采取其他疾病预防措施，如果出现疑似登革热的症状，应及时就医。

(2)不进行个体筛查而大规模接种的人群血清阳性率标准

⁵⁸ 登革热疫苗背景文件，2018 年 4 月。表格 7。日内瓦：世界卫生组织；2018（http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/2_DengueBackgrPaper_SAGE_Apr2018.pdf?ua=1，2018 年 7 月获得）。

该接种策略的原理是基于某地区较高的血清阳性率，血清学阳性者中因疫苗保护而免于患重症登革热和住院的数量远高于血清学阴性者中因疫苗接种而引起的重症登革热病例数。在这接种策略中，在疫苗引入前需进行一次人群调查，以确定疫苗使用年龄组血清阳性率高的地区。

考虑到在传播效力较高的环境中已证明接种 CYD-TDV 可带来人群效益，在某些国家 9 岁儿童血清阳性率 $\geq 80\%$ 的高流行区，可以考虑不进行个体筛查而直接接种 CYD-TDV。在大多数登革热流行的国家中，只有一小部分一级行政区⁵⁹符合这一标准^{58,60}。因此需要在下一级行政区进行更详细的血清学调查，以确定血清学阳性率高的地区。以血清抗体阳性率为基础的大规模疫苗接种方案需要考虑血清学研究的可行性和成本、公众对国家疫苗接种方案的信心以及对人群水平利益和个人风险的伦理考量。必须确保充分告知血清状态未知人群接种疫苗的风险。

成本效应

到目前为止，还没有关于疫苗接种前筛查策略成本效应的研究。实施个体检测以确定既往的登革热感染，从而只给血清学阳性的人接种疫苗，这涉及筛查的成本、采血的成本以及结果告知的成本。

已经开展了对血清阳性率驱动的大规模疫苗接种的成本效应模型研究^{52,61}，但没有专门用于评估某一特定国家中血清阳性率 $>80\%$ 的地区成本效益的研究。由于血清阳性率 $>80\%$ 的一级行政地区很少，需要细的地理尺度的数据以确定血清阳性率 $>80\%$ 的地区。并且需要具有相对复杂抽样设计的大规模血清学调查来确定传播强度（例如，良好的地理尺度下 9 岁儿童血清阳性率 $>80\%$ 时），这增加了该方案所需的费用¹²。

WHO 立场

临床试验表明，登革热减毒活疫苗 CYD-TDV 对既往感染过登革热病毒的人(血清呈阳性者)是有效和安全的，但在接种后第一次自然感染登革热的人（血清学阴性者）中，重症登革热的风险增加。各国需在确保血清学阴性者面临的风险降至最低的前提下考虑引入登革热疫苗 CYD-TDV⁶²。

对于考虑将疫苗接种纳入其登革热控制计划的国家，建议采用疫苗接种前筛查策略⁶³。根据这一策略，只有证据证明既往有登革热感染的人才会接种疫苗（根据抗体检测结果，或根据有记录的实验室确诊的既往登革热感染）。如果个体疫苗接种前筛查不可行，在 9 岁年龄组中血清阳性率达到 80% 及以上的地区可考虑不筛查直接接种。

筛查试验需要高度特异，以避免给血清学阴性个体接种疫苗，并且需高度灵敏以确保绝大多数血清学阳性者接种疫苗。传统的登革热病毒 IgG 血清学检测（例如登革热 IgG ELISA）在大多数登革热流行的国家可用，并且可用于鉴定出既往登革热感染的个体。然而，这些基于实验室的检测方法无法实现床旁检测。床旁诊断（例如 RDTs）将有助于疫苗接种前筛查策略的实施，但迄今为止，没有任何一个用于检测既往登革热感染的 RDTs 获批。尽管与传统的登革热 IgG ELISA 相比，目前可用的检

⁵⁹ 行政级别 1：国家；行政级别 2：省/州或同等级别；行政级别 3：区或同等级别。联合申报报表。问题 0080。日内瓦：世界卫生组织；2018（http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/WHO_UNICEF_JRF_EN.xls?ua=1，2018 年 8 月获得）。

⁶⁰ 帝国理工学院。全球登革热传播图（https://mrcdata.dide.ic.ac.uk/_dengue/dengue.php，2018 年 7 月获得）。

⁶¹ Zeng W et al. Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries. *Vaccine*. 2018;36(3):413–420.

⁶² 从证据到建议表 1：登革热疫苗考虑。日内瓦：世界卫生组织；2018 年- http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/E2R_1_dengue_2018.pdf

⁶³ 从证据到建议表 2：血清阳性率以及筛查和接种战略。日内瓦：世界卫生组织；2018 年 - http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/E2R_1_dengue_2018.pdf

测 IgG 的 RDTs 检出既往登革热感染的敏感性较低，但在有更好的检测血清学状态的 RDTs 可用之前可以考虑在传播强度较高的地区使用。

因为存在与其他黄病毒属病毒潜在的交叉反应，筛选试验的特异性不可能到达 100%。在登革热血清阳性率较高的情况下，特异性较低的筛查试验可能可接受，因为意外接种疫苗的血清学阴性个体比例将会很低。疫苗接种前筛查策略也可以考虑在低到中等传播强度的环境中使用。在血清抗体阳性率低的情况下，需要高特异性的筛查试验。鉴于筛查试验特异性的局限性，一些血清学阴性的个体可能会因为假阳性检测结果而接种疫苗。此外，由于疫苗对血清学阳性个体的预防作用虽然较高但不能提供完全保护，某些血清学阳性者接种疫苗仍会发病。这些疫苗接种的局限性需要告知疫苗接种人群。

决定实施疫苗接种前筛查策略前需要在国家层面上对现有检测方法进行仔细评估，包括考虑现有检测的敏感性和特异性以及当地实际、登革热流行情况、本国的登革热住院率，以及对 CYD-TDV 和筛查试验的负担能力。

在 9 岁年龄组中血清阳性率达到 80% 及以上的地区实施基于人群血清阳性率进行接种不进行个体筛查的策略时，需要较细尺度的人群血清学调查，比如在地区或下一级区县的水平进行调查。需要仔细评估人群血清阳性率研究的可行性和成本。需要充分告知尚不知道血清状态的人接种疫苗的风险。

疫苗接种应被视为登革热综合预防和控制策略的一部分。目前仍需要坚持其他的预防措施，如继续保持良好的病媒控制。无论是否接种疫苗，出现登革热样症状的个体都应及时就医。应该给接种过疫苗的病人继续提供最佳的循证护理。

疫苗接种年龄组的选择

是否存在独立于血清状态的年龄特异的影响这一主题目前正在研究。目前，疫苗应该在指定的年龄范围内使用，在大多数国家登革热疫苗适用于 9-45 岁人群。疫苗接种的目标年龄组取决于当地的登革热传播强度，登革热传播强度高的国家的接种目标年龄组应更低，而登革热传播强度低的国家则更高。最适接种年龄组稍小于重症登革热发病率最高的年龄组，可从国家和地区的基于医院的实验室确诊的常规监测数据中获得。

接种程序

在缺乏接种少于 3 剂次的登革热疫苗的有效性和安全性的长期数据的情况下，目前建议接种 3 剂次 CYD-TDV，每两剂次接种间隔 6 个月。如果因任何原因而延迟接种疫苗，不需要重新开始接种程序，尽快接种下一剂次即可。

目前没有关于进行加强免疫的证据。确定是否需要加强免疫及其最佳时机的研究仍在进行。因此，目前还没有关于加强免疫的建议。

特殊情况和特殊人群

暴发响应。CYD-TDV 不应用作控制登革热暴发流行的手段。

孕妇。因为有关其在怀孕期间使用的数据不足，不建议孕妇和哺乳期妇女接种 CYD-TDV。然而在临床试验中，有限的孕妇意外接种疫苗的数据中没有发现特别的接种风险。如果妇女在完成三剂登革热疫苗接种前怀孕，则其余剂次应在其哺乳期结束后接种。

免疫缺陷病人。由于缺乏相关证据，免疫缺陷患者不应接种 CYD-TDV。

旅行者。有记录感染过登革热或血清学抗体阳性的旅行者，可考虑在前往登革热流行地区前接种疫苗。

监测

应加强对登革热的监测，特别是在可能发生包括寨卡等临床上与登革热类似的感染性疾病的背景下。某些国家和地区登革热的疾病负担正在增加，且缺乏相关数据，有待研究。同时推荐使用标准化的病例定义，以加强各区域之间的数据共享和可比性。对于 CYD-TDV 疫苗接种者，用血清学方法诊断急性感染易出现假阳性结果，如果可能的话应尽可能使用病毒学方法（如 PCR）确诊急性登革热感染。很难使用监测数据监控疫苗接种对人群的影响，因为每年登革热传播的变化可能大于预期的疫苗影响。

研究优先事项

目前迫切需要研发高度特异和敏感的 RDTs，以确定登革热血清学状态。此外还需要评估较少剂次的疫苗接种程序，和加强免疫的必要性。需开展适用于当地的成本效应研究以支持政策制定。需要研究如何最好地将疫苗接种前筛查整合至免疫接种计划内。

研发安全、有效、经济且不依赖于血清学状态的登革热疫苗仍是一个高度优先事项。