

世界卫生组织关于肺炎球菌疫苗的立场文件（2012年）

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（世卫组织）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全世界范围内使用这些疫苗表明了世卫组织目前的立场。

这些文件经外部专家和世卫组织工作人员审阅，并由世卫组织的免疫战略咨询专家组（SAGE）（<http://www.who.int/immunization/sage/en/>）审核和认可。这些立场文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

本文件用于取代 2007 年公布的关于 7 价肺炎球菌结合疫苗的立场文件。本立场文件纳入了近年来肺炎球菌疫苗领域的最新进展，并着重阐述了近期上市的 10 价和 13 价结合疫苗及其在国家免疫规划的引进和应用。此外，本文件也介绍了 23 价多糖疫苗，但比 2008 年 4 月公布的立场文件（该文件仍有效）精简。

关于肺炎球菌疫苗使用的建议已由 SAGE 在其 2006 年 11 月（结合疫苗）和 2008 年 4 月（多糖疫苗）召开的会议上进行过讨论；最近一次则是在 2011 年 11 月的会议讨论过这一问题。在上述会议提出的证据可参见 <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>。

流行病学

肺炎球菌感染可引发脑膜炎、菌血症、肺炎等严重疾病，也可诱发一些相对轻微但更常见的疾病，如鼻窦炎和中耳炎。其病原体为肺炎球菌，通常定殖于人体鼻咽部，主要通过呼吸道飞沫传播。一般认为，婴幼儿是肺炎球菌的主要宿主，横断面调查显示其鼻咽部携带率在发达国家为 27%，在发展中国家达 85%。

肺炎球菌的血清型多达 90 余种。致病血清型的分布因年龄、疾病综合征、病情严重程度、地理区域而异，并可随时间的推移而变化。在肺炎球菌结合疫苗引进之前，全球儿童中 $\geq 70\%$ 的侵袭性肺炎球菌病（IPD）系由 6~11 种血清型所致。¹ 侵袭性肺炎球菌病通常是指肺炎球菌出现在血液等通常无菌的部位时所形成的疾病；也指继发于血流传播的疾病，如脑膜炎或脓毒性关节炎；但它不包括细菌从鼻咽部传播至相邻部位（如中耳）所引发的感染。

侵袭性肺炎球菌病多数为散发。肺炎球菌病暴发并不常见，但可在封闭人群（如疗养院、托儿所或其他机构）中发生。不过，在非洲脑膜炎带已报道过由肺炎球菌 1 型所导致的大规模脑膜炎暴发。²

2008 年，全球约有 880 万名 5 岁以下儿童死亡；据世卫组织估算，其中约 47.6 万名（333,000~529,000）死于肺炎球菌感染。³ 发展中国家肺炎球菌感染的发病率和死亡率远高于工业化国家，其中大多数死亡发生在非洲和亚洲。艾滋病

¹ Johnson HL et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Medicine*, 2010, 7: pii: e1000348.

² Yaro S et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43:693-700.

³ 5 岁以下儿童死于 Hib 和肺炎球菌感染的人数（估算值），2008

（http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html，访问日期：2012 年 3 月）。

毒感染儿童发生严重肺炎球菌病的风险显著增加。^{4,5}

在广泛接种 7 价肺炎球菌结合疫苗之前, 2 岁以下儿童中侵袭性肺炎球菌病的年发病率在欧洲为 44.4/100,000, 在美国为 167/100,000。^{6,7}相比之下, 2 岁以下儿童中侵袭性肺炎球菌病的年发病率在非洲自南非的 60/100,000 (艾滋病流行前) 至莫桑比克的 797/100,000 不等。^{5,8,9}造成这些差异的原因很多, 其中包括病例的确定和监测灵敏度方面存在差异; 但总体而言, 非洲的侵袭性肺炎球菌病发病率要高于欧洲和北美。

据估计, 欧洲和美国需要住院的社区获得性肺炎 (CAP) 成人患者中 30%~50% 系由肺炎球菌所致。一项在儿童中开展的研究显示, 经胸穿刺抽吸物培养确诊为细菌病原的 284 例大叶性肺炎和 515 例支气管肺炎中, 肺炎球菌的比例分别达 78% 和 13%。¹⁰在 2 岁以下儿童中, 一项 Cochrane 系统综述显示, 肺炎球菌结合疫苗对全病因肺炎 (基于世卫组织推荐的病例定义) 的总体预防效力为 27% (95% CI, 15%~36%)。¹¹

社区获得性肺炎发病率和流感病毒/呼吸道合胞病毒循环之间有时间关联。¹²

许多国家均在常规使用肺炎球菌结合疫苗, 这极大地降低了侵袭性肺炎球菌病的发病率; 在部分地区, 疫苗血清型所致的侵袭性肺炎球菌病基本消失, 即使在非免疫接种规划针对的人群也是如此 (群体免疫效果)。¹³

病原体

肺炎球菌是革兰氏阳性、带荚膜的双球菌。荚膜多糖为重要的毒力因子。根据荚膜多糖的组成差异, 肺炎球菌分为 90 多个血清型。一般来说, 感染后出现的免疫力具有血清型特异性, 但相关血清型之间也可出现交叉保护。

虽然多种血清型可引发中耳炎和鼻窦炎等非侵袭性疾病, 但从全球范围来看, 1、5、6A、6B、14、19F 和 23F 是 5 岁以下儿童侵袭性肺炎球菌病的最常见病因。在世卫组织各区域, 1、5 和 14 型在侵袭性肺炎球菌病中占 28%~43% 不等, 而在全球最贫穷的 20 个国家则占 30%。23F 型和 19F 型在全球侵袭性肺炎球菌病中占 9%~18%。18C 型在高收入国家为主的区域 (如欧洲、北美和大洋

⁴ O'Brien KL et al. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*, 2009, 374:893-902.

⁵ Roca A et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11:1422-1431.

⁶ Isaacman DJ et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *International Journal of Infectious Diseases*, 2010, 14:e197-209.

⁷ Black S et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. 见: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2008:531-567.

⁸ Karstaedt AS et al. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 9:454-457.

⁹ Cutts FT et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 365:1139-1146.

¹⁰ Vuori-Holopainen E et al. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32:715-726.

¹¹ Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Systemic Review*, 2009, 7:CD004977.

¹² Talbot TR et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118: 285-291.

¹³ Bocchini JA Jr et al. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*, 2010, 126:186-190.

洲)中很常见。¹

与其他血清型相比,部分血清型(如6B、9V、14、19A、19F和23F)更可能发生耐药现象。¹⁴

大多数临床微生物学实验室可以通过肺炎球菌培养进行实验室诊断,但采集标本前接受过抗生素治疗、处理或运输标本不当以及使用不合适的培养基都可能导致分离失败。血清型分布的地域差异部分原因在于以下因素的不同:病例选择;血培养的频次和质量;肺炎球菌疫苗接种规划;以及抗生素使用政策。¹⁵

疾病

肺炎球菌感染和疾病可影响多个器官系统,导致多种疾病综合征。肺炎球菌可暂时定植于鼻咽部黏膜(后者也是主要的感染部位),一般不会引发疾病;不过,某些血清型偶可侵入血流,引发菌血症,进而导致脑膜等部位出现继发感染。有时,鼻咽部的细菌可传播至临近部位,引发中耳炎或鼻窦炎等疾病。肺炎通常是由鼻咽部的肺炎球菌被吸入肺内后所致。伴有菌血症的肺炎被归入侵袭性肺炎球菌病。¹⁶

由于侵袭性肺炎球菌病的微生物学诊断很明确,因此,其发病率经常被用作衡量严重肺炎球菌性疾病发病率的一项指标。

平均来看,75%的侵袭性肺炎球菌病例和83%的肺炎球菌性脑膜炎病例发生于2岁以下儿童,但差异很大;此外,2岁以下儿童不同年龄组的病例分布也存在较大差异。8.7%~52.4%的肺炎病例发生于6月龄以下的婴儿。¹⁶

侵袭性肺炎球菌病的病死率(CFR)很高;在发展中国家,脓毒血症的病死率达20%,而脑膜炎的病死率达50%。幼龄婴儿中死亡率最高。即便在工业化国家,虽然具备适宜的抗生素治疗和重症监护,肺炎球菌菌血症总的病死率在成人仍可达15%~20%,在老人中更高达30%~40%。在脑膜炎幸存者中,长期神经系统后遗症(如听力丧失、智力低下、运动异常和癫痫发作)的发生率可高达58%。¹⁷肺炎球菌中耳感染和鼻窦炎属于严重程度相对较轻的疾病,但在全球范围内均属较常见的卫生问题。

非纯母乳喂养、营养缺乏以及室内空气污染都是婴幼儿发生肺炎(含肺炎球菌性肺炎)的危险因素。¹⁸除2岁以下儿童外,肺炎球菌性疾病的发病危险在老年人(65岁以上)以及嗜好烟酒者也同样升高。此外,肺炎球菌性疾病同样易发生于患有慢性病者(如心脏病、肺病、糖尿病或无脾),也易发于免疫系统受损者(如艾滋病毒感染晚期)。

肺炎球菌病对常用抗生素(如青霉素类、大环内酯类、头孢菌素和复方新诺明)可产生耐药性。这在部分地区已成为严峻的问题。不过,随着大规模肺炎球菌疫苗接种的引进,耐药菌株的循环已有所减少。¹⁴

¹⁴ Kyaw MH et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:1455-1463.

¹⁵ Hausdorff WP et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:100-121.

¹⁶ Russel F et al 2011. Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region. SAGE meeting, 8-10 November 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/6_Russel_review_age_specific_epidemiology_PCV_schedules_session_nov11.pdf, 访问日期: 2012年3月).

¹⁷ Goetghebuer T et al. Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in The Gambia. *Tropical Medicine and International Health*, 2000, 5:207-213.

¹⁸ 全球肺炎预防和控制行动计划(GAPP).日内瓦,世界卫生组织,2008. 见 http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_NCH_09.04_eng.pdf, 访问日期: 2012年3月

如从血液或其他通常无菌的部位(如脑脊液)分离出肺炎球菌,即可作出肺炎球菌感染的明确诊断。不过,非菌血症性肺炎球菌肺炎的病原学诊断仍然是个问题。

肺炎球菌疫苗

通过疫苗预防肺炎球菌病已有 30 多年的历史。目前,市场上有 2 种肺炎球菌病疫苗:一种是 23 价多糖疫苗 (PPV23),自 20 世纪 80 年代初上市;另一种是 2 个结合疫苗 (10 价疫苗 PCV10 和 13 价疫苗 PCV13),自 2009 年起上市供应。7 价结合疫苗正在逐步退出市场。

肺炎球菌多糖疫苗在 2 岁以下儿童中免疫原性较差或缺如,且在任何年龄复种都不能诱导回忆性抗体应答反应。肺炎球菌结合疫苗一词是指基于肺炎球菌多糖与某种免疫原性蛋白载体化学耦合而研发的疫苗。这种耦合有利于增强抗体应答和诱导免疫记忆。

23 价肺炎球菌多糖疫苗

PPV23 含 23 个血清型 (1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 和 33F)。基础免疫只需 1 剂,肌内或皮下注射。通常不建议在免疫功能正常者中开展复种,但在免疫功能受损者中已实施 1 或 2 次复种。¹³

部分高收入国家和中等收入国家推荐在肺炎球菌感染发病和死亡均较高的人群(含 65 岁以上的老年人)开展 PPV23 接种。此外,在完成肺炎球菌结合疫苗基础免疫(见下文)后,使用 PPV23 以补充免疫应答。发展中国家尚未将 PPV23 的使用列入优先计划。

一些综合性的荟萃分析已评估过 PPV23 疫苗的效力和效果,其中包括 2007 年世卫组织委托的荟萃分析和一项有关随机对照试验 (RCTs) 的综述。^{19,20}总的来看,针对 PPV23 随机对照试验荟萃分析结果显示,该疫苗在普通健康年轻成人中对侵袭性肺炎球菌病和全病因肺炎具有一致的保护性效力;此外,该疫苗在普通老年人群中预防侵袭性肺炎球菌病也一致有效(效力略低)。不过,这些随机对照试验并未证实 PPV23 可有效预防高危人群(如:患有导致肺炎球菌病发病风险增高的基础疾病的成人和儿童;任何年龄的免疫抑制者)发生侵袭性肺炎球菌病或全病因肺炎。²⁰

一般认为,PPV23 是一种安全的疫苗,不会诱发严重的速发不良反应,也不会造成远期的不良后果。

有关 PPV23 的更多信息请参见世卫组织于 2008 年发布的立场文件。²¹本文结尾部分也列举了主要结论。

结合疫苗

本立场文件主要针对 PCV10 和 PCV13 及这两个疫苗在儿童中的使用。肺炎球菌结合疫苗是否可以在年龄较大的人群中免疫接种?肺炎球菌结合疫苗是否可在妊娠期接种以保护新生儿?对于这两个问题,目前相关的支持性证据还很少,尚不足以提出政策建议;不过,世卫组织将会将其纳入立场文件更新程序,

¹⁹ Moberley SA et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Systemic Reviews, 2008 (1):CD000422.

²⁰ Huss A et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. Canadian Medical Association journal, 2009, 180:48-58.

²¹ 见 No 42, 2008, pp 373-384.

定期予以审核。

PCV10 含有从以下 10 种血清型提纯的荚膜多糖：1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F 和 23F。每一种荚膜均与某一种载体蛋白相结合；这种载体蛋白可以是蛋白 D(来自未分型流感嗜血杆菌的外膜蛋白)，也可以是破伤风类毒素或白喉类毒素。在这 10 种血清型中，有 8 种（1、4、5、6B、7F、9V、14 和 23F）以蛋白 D 作为载体蛋白；19F 与白喉类毒素结合，而 18C 与破伤风类毒素结合。

PCV10 以磷酸铝为佐剂，剂型为单剂注射器装或 1 至 2 剂次瓶装。注射器内含胶乳成分。接种剂量为 0.5ml/剂。每剂含 1 μg 1 型、5 型、6B 型、7F 型、9V 型、14 型和 23F 型的多糖以及 3 μg 4 型、18C 型和 19F 型的多糖。

PCV13 含肺炎球菌荚膜血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 和 23F 的多糖抗原，分别与无毒白喉 CRM197 (CRM 是交叉反应物质的缩写) 载体蛋白相结合。在 0.5ml PCV13 中，有 12 种血清型多糖各约 2 μg，6B 型多糖约 4μg。该疫苗的佐剂为磷酸铝。PCV13 的剂型为不含胶乳的单剂预充型注射器装和 1 剂次瓶装。^{22,23}

PCV10 和 PCV13 均不含防腐剂，其建议贮存温度为 2~8℃。不得冷冻。

对 1980 年至 2007 年（即各国引进 PCV7 之前）5 岁以下儿童侵袭性肺炎球菌病血清型资料开展过一项系统综述和荟萃分析，结果显示，在各地理区域中，≥49% 的侵袭性肺炎球菌病是由 PCV7 所覆盖的血清型所导致的，当然各区域间差异较大（范围：49%~82%），其中北美和欧洲的血清型覆盖率最高。据相应估算，PCV10 和 PCV13 相对应的血清型覆盖率在各区域达到 ≥70%。（范围：分别为 70%~84% 和 74%~88%）。

适应证和接种方法

虽然各国的疫苗说明书的详细内容有所差异，但 PCV10 和 PCV13 均被批准用于主动免疫，用于预防由相应肺炎球菌疫苗血清型所导致的侵袭性疾病、肺炎和急性中耳炎，接种对象为 6 周龄至 5 岁的婴儿和儿童。此外，PCV13 也被批准用于预防 50 岁以上成人中的肺炎球菌病。^{22,23}

肺炎球菌结合疫苗不适用于治疗肺炎球菌病，不能预防疫苗未覆盖的肺炎球菌血清型所引发的感染。迄今尚未研究过人体对肺炎球菌结合疫苗载体蛋白白喉交叉反应蛋白（用于 PCV13）和破伤风/白喉类毒素（用于 PCV10）的免疫应答。不过，就 PCV10 而言，一项试验显示，该疫苗对未分型流感嗜血杆菌所致中耳炎有预防作用（35.3%；95% CI, 1.8-57.4），这可能可归功于该疫苗中含有来自流感嗜血杆菌的载体蛋白。²⁴

此类疫苗的接种方式为：婴儿：大腿前外侧肌内注射；大龄儿童：上臂三角肌肌内注射。PCV10 和 PCV13 的生产厂商建议基础免疫 3 剂，每剂至少间隔 4 周，在完成第 3 剂至少 6 个月后再给与加强接种 1 剂（即所谓 3p+1 方案）。第一剂可早在 6 周龄时接种；加强剂次最好在 11 至 15 月龄时接种。另一种方案为：基础免疫 2 剂，间隔 2 个月，在 2 月龄接种首剂；在完成第 2 剂至少 6 个月后再接

²² 美国食品药品监督管理局. 已批准的疫苗产品. Prevnar 13 (肺炎球菌 13 价结合疫苗). 见 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>, 访问日期: 2012 年 3 月.

²³ EMA Oct 2011: 欧洲公共评估报告(EPAR): PCV10 (2009 年 5 月首次发布, 2011 年 10 月更新). EMA/562289/2011

²⁴ Prymula R et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to PD for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*, 2006, 367: 740-748.

种 1 针加强剂次（即所谓 2p+1 方案）。

生产厂商进一步建议，7~11 月龄尚未接种过疫苗的婴儿应接种 2 剂，至少间隔 4 周，第 3 剂次在儿童 1 岁时接种。对于 PCV10，12 月龄至 5 岁尚未接种过的儿童应接种 2 剂，至少间隔 2 个月。在尚未接种过 PCV13 的人群中，12~24 月龄的儿童应接种 2 剂，2~5 岁的儿童应接种 1 剂；50 岁以上的成人应接种 1 剂。

已对多种现有适应证外的接种方案进行过评估（本文后述），其中部分方案已在一些国家的免疫接种规划中应用。

肺炎球菌结合疫苗的血清学评价标准

在 PCV10 和 PCV13 刚获准上市时，尚无研究探讨疫苗在预防侵袭性肺炎球菌病、中耳炎或肺炎方面的效力或有效性。如果以临床终点作为指标比较这些疫苗对 PCV7 的非劣效性，则需要非常大的样本量，且成本会非常高；因此，PCV10 和 PCV13 的注册主要基于以血清学终点为指标的非劣效性试验。这些试验证实，与 PCV7 相比，PCV10 和 PCV13 在预防共同血清型方面展现出相似的免疫原性，而在预防 PCV10 和 PCV13 所包含的额外的血清型方面也十分理想。

对于新疫苗及其已获上市许可的对照疫苗所共有的血清型，世界卫生组织已制订了非劣效性的血清学标准，可供主要分析应用。²⁵该标准包括：a) 世界卫生组织参比检测显示血清型特异性 IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ （或基于内控检测测得的其他有充分依据的阈值）的个体所占的比例；b) 血清型特异性 IgG 几何浓度比。此外，在次要分析中，建议在对新疫苗和已获上市许可的疫苗共同具备的血清型的调理吞噬抗体效价进行比较时，应重点关注血清型特异性几何平均滴度（GMT）比，而不宜再采用此前的功能性滴度阈值 $\geq 1:8$ 。

肺炎球菌结合疫苗免疫接种的效果

基于随机对照试验和观察性研究进行了两项系统性综述^{26,27}，评估了肺炎球菌结合疫苗接种的临床和免疫学效果。纳入该两项综述的多数证据来自 PCV7 或正在研究的 PCV9 和 PCV11；但 PCV10 和 PCV13 的现有研究也被纳入其中。

其中一项综述²⁶发现，10 项随机对照试验采用了 3p+1 或 3p+0 肺炎球菌结合疫苗接种方案，并报告了至少一项临床结果。3p+1 接种方案的 RCT 主要是在高收入国家（芬兰和美国）开展，而采用 3p+0 方案的随机对照试验则在低收入国家和中等收入国家（冈比亚、南非和菲律宾）开展；所使用的疫苗分别为研究用 PCV9 或 PCV11。

另有 5 项随机对照试验比较了幼儿初始强化免疫方案与未接种肺炎球菌结合疫苗组的结果。在这 5 项随机对照试验中，多数仅报告了一项临床结果——中耳炎。

就疫苗血清型所致侵袭性肺炎球菌病而言，3p+0 方案的疫苗效力（VE）约

²⁵ 生物标准化专家委员会，日内瓦，2009 年 10 月 19-23 日。关于确保肺炎球菌结合疫苗质量、安全性和效力的建议(http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf, 访问日期: 2012 年 3 月)。

²⁶ Scott P et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2011, 29: 9711-9721. 另见 http://www.who.int/immunization/sage/2_Ad_hoc_expert_consultation_PCVschedules.Report12Sept2011_nov11.pdf

²⁷ Conklin L et al. Landscape analysis of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules: A systematic review Sub-report on the 3-dose schedules AVI 技术援助协会(AVI-TAC)项目最终报告 1.0, 2011 年 10 月 17 日。 http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/

为 71% (95%CI, 52%~82%, I^2 0%, 2 项随机对照试验), 3p+1 方案则为 93% (95%CI, 76%~98%, I^2 0%, 2 项随机对照试验)。这一比例是根据个体随机试验的意向治疗 (ITT) 数据得出的。在组群随机试验 (3p+1 方案) 中, 效力为 86% (95%CI, 40%~97%)。感染艾滋病毒或未感染艾滋病毒的婴儿按照 3p+0 方案接种的效力相似。

就影像学确诊的肺炎 (首次发作) 而言, 采用 ITT 数据的 3p+0 方案效力估算值为 24% (95% CI, 9%~37%, I^2 70%, 2 项随机对照试验); 异质性的原因不明, 无法以纳入的感染艾滋病毒儿童来解释。采用 ITT 数据的 3p+1 方案, 效力估算值为 25% (95% CI, 6%~41%, 1 项试验)。

就中耳炎而言, 仅有 3p+1 方案和初始强化免疫方案的研究。3p+1 方案可在健康儿童中预防肺炎球菌引起的中耳炎 (效力 46%, 95% CI, 10% - 55%, I^2 17%, 2 项随机对照试验), 但不是全病因中耳炎 (效力 6%, 95% CI, 4%~9%, I^2 0%) (ITT 数据)。

一般地, 鲜有随机对照试验报告死亡案例, 仅有 2 项随机对照试验报告了 >25 例死亡。在这两项随机对照试验中, 疫苗组的死亡人数较少。在冈比亚, 试验性接种 PCV9 疫苗后, 全死因死亡率降低了 16% (95% CI, 3%~28%) [根据方案 (PP) 数据]。⁹

在已发表的文献中, 尚无直接比较 PCV10 和 PCV13 的研究; 迄今, 仅有一项 PCV13 的效果研究。英格兰和威尔士于 2010 年 4 月起由 PCV13 取代了 PCV7; 其后, 对 6 种新增血清型的效果进行了估算。在 1 岁内接种 2 剂 PCV13 的效果为 78% (95% CI, 18%~96%), 在 1 岁以上儿童接种 1 剂的效果为 77% (95% CI, 38%~91%)。接种 ≥ 1 剂 PCV13 后, 对 7F 和 19A 型的效果分别为 76% (21%~93%) 和 70% (10% - 90%)。接种 PCV13 后, 对 1 型和 3 型的效果分别为 62% 和 66%, 尽管可信区间包括零。研究期间, 2 岁以下儿童接种 PCV13 后, PCV13 新增血清型所致侵袭性肺炎球菌病减少了一半。²⁸

最佳接种方案

目前, 已将肺炎球菌结合疫苗纳入常规免疫接种的国家所选用的接种方案基本上都是 3p+0、2p+1 或 3p+1, 这三种方案所占的比例很接近。上述两项系统综述^{26,27}发现, 有强有力的证据支持使用 3p+0 (和 3p+1) 方案; 在这些研究中, 肺炎球菌结合疫苗通常在第 6、10 和 14 周龄接种, 或在第 2、4 和 6 月龄接种 (3p+1 方案则在 1~2 岁时接种一个加强剂次)。

越来越多的证据支持将 2p+1 作为一个替代性方案使用, 其中第 3 剂 (+1) 可在 9~15 月龄时接种。观察性研究和引进后评估性研究报道称, 该方案对侵袭性肺炎球菌病有很好的预防效果。²⁹在 PCV7 的 2 剂次方案中, 与间隔 1 个月组 (分别在 2 月龄和 3 月龄接种) 相比, 间隔 2 个月组 (分别在 2 月龄和 4 月龄接种) 在接种 1 个月后就达到了较高的血清阳转水平。在 12 月龄时也观察到了类似的结果。³⁰

有证据表明, 接种一个加强剂次有额外的效益, 其中包括: 提高免疫原性;

²⁸ Miller E et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Vaccine*, 2011, 29:9127-9131.

²⁹ Fritzell B et al. Pneumococcal polysaccharide-protein (CRM197) conjugate vaccines, 7- or 9-valent, in the 2 + 1 schedule. *Expert Review of Vaccines*, 2011, 10:263-290.

³⁰ Goldblatt D et al. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29:401-405.

减少疫苗覆盖的血清型在鼻咽部的定殖；预防侵袭性肺炎球菌病。对于某些血清型（如 6B 和 23F）而言，2p+1 方案可能导致从最后一剂初免至加强剂之间的间隔期内抗体水平低于 3p+0 方案。相比之下，2p+1 方案的第 3 剂（加强剂次）所诱导的抗体滴度要高于 3p+0 方案的第 3 剂。这种强化效应对于保护期限和针对特定血清型（如 1 型）的有效性来说可能是非常重要的。不过，还需要开展进一步的研究以评价 2p+1 方案在发展中国家的潜在效益。有证据表明，由于群体保护效应的存在，3p+0 和 2p+1 方案的临床效果差异甚微。

同时接种

如肺炎球菌结合疫苗与用于预防白喉、破伤风、百日咳（无细胞和全细胞疫苗）、乙型肝炎、脊髓灰质炎（灭活疫苗和口服活疫苗），b 型流感嗜血杆菌、麻疹、腮腺炎、风疹、水痘、C 群脑膜炎球菌（结合疫苗）、轮状病毒等疾病的单价疫苗或联合疫苗同时接种，其免疫原性和反应原性并不会发生明显改变。^{22,23}

免疫保护期

在南非，监测结果表明，接种 9 价疫苗 6.3 年后，仍对侵袭性肺炎球菌病具备显著的保护效力（78%；95% CI, 34%~92%）。这一发现与免疫原性数据是一致的。后者显示，在未感染艾滋病毒的儿童中，特异性抗体浓度持续高于理论上的保护水平（与同期未接种肺炎球菌结合疫苗、未感染艾滋病毒的对照组相比）。在 6、10、14 周龄接种过 9 价 PCV 的艾滋病毒感染儿童中，平均随访 2.3 年后，免疫力下降，血清型特异性 IgG 水平低于 0.35 $\mu\text{g/ml}$ ；在评估的 7 种血清型中，有 3 种在疫苗组和对照组之间未显示出显著差异。³¹不过，在接种肺炎球菌结合疫苗后随访 5 年显示，受种者对肺炎球菌结合疫苗的回忆应答部分缺失。³²

肺炎球菌结合疫苗对血清型替换的影响

一项综述系统分析了来自澳大利亚、加拿大、英格兰和威尔士、南非和美国的监测数据（1998 年至 2009 年），结果发现：所有这些地区在引进肺炎球菌结合疫苗接种后（针对 5 岁以下人群），目标人群肺炎球菌结合疫苗血清型所致侵袭性肺炎球菌病出现了迅速的、大幅度的下降；当然，下降幅度（与基线值相比）在不同地区有所差异。此外，年龄大于 5 岁的人群中侵袭性肺炎球菌病的发病率也明显下降，反映了群体保护效应的存在。对于非肺炎球菌结合疫苗血清型所导致的侵袭性肺炎球菌病，其发病率在部分地区 5 岁以下的住院患儿中有所上升，在非肺炎球菌结合疫苗目标人群的部分年龄组中也有所升高。对于所有血清型所致侵袭性肺炎球菌病，其发病率在各地区 5 岁以下儿童中有所下降；对于 5 岁以上人群，其发病率在部分地区有所下降，在部分地区维持不变，在某一地区部分年龄组中出现了上升。³³

非疫苗因素可影响血清型特异性疾病的发病率，因此，在分析肺炎球菌结合疫苗引进与血清型改变之间的关系时会造成干扰。此类因素包括：在引进疫苗前后各血清型分离物所占比例的变化；血培养规范的变化；肺炎球菌病的暴发。因此，在解读肺炎球菌病监测数据时要倍加审慎。³³

³¹ Klugman KP et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349:1341-1348.

³² Madhi SA et al. Quantitative and qualitative anamnestic immune responses to pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and HIV-uninfected children 5 years after vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2009, 199:1168-1176.

³³ 见 No. 1, 2012, 87, 1 - 16.

肺炎球菌结合疫苗的安全性

PCV7 疫苗的安全性情况已非常明确。^{34,35}若干研究显示, PCV10 和 PCV13 接种于婴幼儿时, 具有与 PCV7 相似的安全性。^{36,37,38,39,40,41}一项研究纳入了 4429 名健康婴儿, 在接种 PCV13 的同时接种其他常规儿童期疫苗, 结果在约 10% 的受种者中出现了注射部位不良反应、发热、激惹、食欲减退和睡眠增加和/或减少。注射部位不良反应在 12 月龄以上儿童中要比婴儿中更为多见。 $>39^{\circ}\text{C}$ 发热的发生率为 1/100 至 $<1/10$, 呕吐和腹泻的发生率为 1/1000 至 $<1/100$, 超敏反应 (包括皮疹、面部水肿、呼吸困难) 和中枢神经系统失调 (包括抽搐和低渗低反应症状) 的发生率为 1/10,000 至 $<1/1000$ 。²³ 一项纳入了 5 项随机对照试验 (其中共包括 4004 名受种者) 的综述, 得出结论认为, PCV10 或 PCV7 与其他儿童期常规疫苗同时用作基础免疫和加强免疫时, 他们的安全性和反应原性处于相同的范围内。³⁶

如果拟在年龄 ≥ 2 岁、免疫功能低下者中接种肺炎球菌结合疫苗和 PPV23, 为避免发生低免疫应答, 应首先接种肺炎球菌结合疫苗, 至少间隔 2 个月后方可接种一剂 PPV23 加强剂次。

因某种原因 (如应用免疫抑制疗法、遗传缺陷、艾滋病毒感染等) 导致免疫反应性受损者, 主动免疫后其抗体反应可能较低。目前尚无上述疫苗用于肺炎球菌感染风险较高者 (如: 镰状细胞贫血病、先天性和获得性脾功能障碍、艾滋病毒感染、恶性肿瘤、肾病综合征) 的安全性、效力和免疫原性资料。

目前尚未在人体中研究过妊娠期接种 PCV10 和 PCV13 的安全性, 但动物研究未提示肺炎球菌结合疫苗在生殖毒性方面有直接或间接的损害。^{22,23}

如已知受种者对 PCV10 和 PCV13 的活性物质、辅料或任何载体蛋白过敏, 则不得接种任何一种疫苗。像其他疫苗一样, 急性严重发热性疾病患者应推迟接种肺炎球菌结合疫苗。不过, 如仅有轻微感染 (如感冒), 则无需推迟接种。

成本效果

近期的一项综述⁴²将公开可获得的肺炎球菌结合疫苗决策工具的结果与世界卫生组织免疫接种规划经济评估指南⁴³进行了比较。比较时, 主要基于一整套标准化

³⁴ DeStefano F et al. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86:373–380.

³⁵ Wise RP et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2004, 292:1702–1710.

³⁶ Bernal N et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PCV10) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28: S89–96.

³⁷ Chevallier B et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28:S109–118.

³⁸ Ruiz-Palacios GM et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. *Human Vaccines*, 2011, 7:1137–1145.

³⁹ Grimpel E et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine*, 2011, 29: 9675–9683.

⁴⁰ Nunes MC et al. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Review of Vaccines*, 2011, 10: 951–980.

⁴¹ Kieninger DM et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*, 2010, 28: 4192–4203.

⁴² Chaiyakunapruk N et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Medicine*, 2011, 9:53.

⁴³ 国家免疫接种系统引进新疫苗时成本估算指南. 日内瓦, 世界卫生组织, 2002. 见 http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.11.pdf, 访问日期: 2012 年 3 月.

的输入参数和假设。疫苗成本（单剂价格和剂次）、疫苗效力和关键终点的流行病学（如肺炎发病率、导致肺炎的血清型的分布）对所比较的模型都是重要参数。

一项综述纳入了 2002 年至 2006 年发表的 15 项针对肺炎球菌结合疫苗的经济学分析，发现相关假设（如，疫苗效力参数、侵袭性和非侵袭性疾病的发病率）存在很大差异，这主要是由于各地的数据和看法都有所不同。⁴⁴因此，相关结果差异很大，有的称总体上存在净收益，有的则认为每增加一个质量调整寿命年（QALY）贴现需花费 10 万欧元。疫苗接种规划的成本（基于单剂价格和接种方案，4 或 3 剂次，或更少的剂次），以及可能形成的群体免疫效应，可能会对经济评估的结果造成很大影响；但上述文献中很少涉及。作者得出结论认为，如果净远期影响（影响因素包括：群体免疫效应、血清型替换效应、抗生素耐药性和交叉反应）仍显示正面效益，且如果 3 剂接种方案所提供的保护效果与 4 剂方案相当，则可以认为开展（当时已上市的）PCV7 免疫接种规划的成本效果像在发达国家一样有吸引力。

世卫组织的立场

目前已上市的肺炎球菌结合疫苗是安全有效的；新的肺炎球菌结合疫苗所覆盖的血清型要多于最早获批的 PCV7，这表明人类在抗击肺炎球菌疾病和死亡的斗争中取得了重大进展，这一点在发展中国家的角度来看尤其重要。^{45,46}

世卫组织建议，全球各国均应将肺炎球菌结合疫苗纳入本国的儿童免疫接种规划。特别是那些儿童死亡率高（即，5 岁以下儿童死亡率达 50% 以上）的国家应将引进多抗原肺炎球菌结合疫苗作为国家免疫规划中的高优先项目。

使用肺炎球菌疫苗应视作其他肺炎防控措施的一种补充手段。其他肺炎防控措施包括：适宜的病例管理；促进 6 月龄以内的婴儿纯母乳喂养；减少已知的风险因素，如室内污染物和烟草烟雾。¹⁸

如拟在全国推广使用肺炎球菌疫苗，应综合考虑本地区或本区域现有的疾病负担、病例的年龄分布以及各肺炎球菌血清型在不同年龄组中的分布。

PCV10 和 PCV13 在疫苗覆盖的血清型方面具有相当的安全性和效力。在选择肺炎球菌结合疫苗时，应考虑疫苗血清型是否符合本地确定的目标人群流行的血清型、以及疫苗的供应和成本效果方面的问题。

如果已选用上述肺炎球菌结合疫苗中的某一种开始基础免疫，后续剂次最好也选择同一产品。目前尚未证实 PCV10 和 PCV13 是否可交替使用。不过，如果现有条件不允许使用同一种疫苗完成免疫程序，则应使用另一种肺炎球菌结合疫苗产品完成。

世卫组织建议，在婴儿接种肺炎球菌结合疫苗时，采用 3 剂基础免疫方案（即 3p+0 方案）；或者，也可采用替代性的 2 剂基础免疫加 1 剂加强免疫方案（2p+1 方案）。⁴⁷在选择 3p+0 方案和 2p+1 时，各国应充分考虑各地的具体情况，如肺炎球菌病的流行病学、可能的接种率和疫苗各剂次接种的时间安排。

如疾病发生率在低龄婴儿（<32 周龄）中达到高峰，尤其当不存在群体保护

⁴⁴ Beutels P et al. Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination—a review (2002-2006). *Vaccine*, 2007, 25:1355-1367.

⁴⁵ 科研证据分级 —— 表 I(保护力的证据). 见

http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf.

⁴⁶ 科研证据分级 —— 表 II(安全性的证据). 见

http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf.

⁴⁷ 科研证据分级 —— 表 III(方案选择). 见

http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf.

效应时,2p+1 方案对某些血清型(如 6B 和 23F)提供的个体保护可能就不如 3p+0 方案。相比之下,2p+1 方案的第 3 剂(加强剂次)所诱导的抗体滴度要高于 3p+0 方案的第 3 剂。这可能有利于延长保护期,或可有效预防某些血清型。在实施肺炎球菌结合疫苗接种方案后能达到多大程度的群体保护,取决于免疫接种策略、所能达到的接种率、疫苗血清型肺炎球菌在受种者及其接触者中携带的减少程度、疫苗血清型所致肺炎所占比例以及人口构成。

如采用 3p+0 方案,在 6 周岁时即可启动基础免疫,每针间隔 4~8 周,接种时间可以是 6、10 和 14 周岁,或 2、4 和 6 月龄,具体可视方便免疫接种安排而定。

如选用 2p+1 方案,2 剂基础免疫在婴儿 6 周岁时即开始;间隔时间在低龄婴儿最好在 8 周以上,在≥7 月龄的婴儿中最好间隔 4~8 周或更长。在 9~15 月龄时应加强免疫 1 剂。

对于既往未接种过肺炎球菌结合疫苗或未完成接种方案的儿童,一旦从侵袭性肺炎球菌病康复,应根据世卫组织推荐的与年龄相适应的接种方案进行接种。HIV 阳性婴儿和早产儿如在 12 月龄前已完成 3 剂次的基础免疫,再在满 1 岁后加强免疫 1 剂可望获益。如接种方案中断,应及时补种,但无须重复既往已接种的剂次。

“初始强化免疫接种活动”(catch-up)作为疫苗引进活动的一部分,可加速提供群体保护,并因此充分发挥其对疾病和细菌携带的效果。在引进 PCV10 或 PCV13 时,为提供最大程度的免疫保护,可为 12~24 月龄尚未接种过肺炎球菌结合疫苗的儿童以及 2~5 岁肺炎球菌感染高风险的儿童接种 2 剂(至少间隔 2 个月)。如接种于不同部位,肺炎球菌结合疫苗可与婴儿免疫接种规划中的其他任何疫苗同时接种。

一般认为,肺炎球菌结合疫苗接种于所有目标人群以及免疫功能低下者是安全的。肺炎球菌结合疫苗尚未获准用于接种某些年龄组,如育龄期妇女。理论上 PCV10 和 PCV13 在妊娠期接种不太可能发生危害,但迄今尚未对这种安全性进行过评估。

除了极罕见的过敏反应外(任何药物均会出现),目前使用这两类疫苗并无禁忌证。不过,建议急性发热性感染(体温 >39° C)患者推迟接种肺炎球菌结合疫苗。

需要在流行病学特点不同的地区开展进一步的研究,探讨 50 岁以上人群大规模接种肺炎球菌结合疫苗产生的影响,以明确在这一人群中开展肺炎球菌结合疫苗免疫接种的相对优先性。然而,鉴于在婴儿中常规接种 PCV7 后,成人中已观察到明确的群体保护效应,应把工作重点放在引进婴儿期肺炎球菌结合疫苗并保持其高接种率。

资源有限的地区常存在许多竞争性的卫生保健优先任务。在这些地区,现有证据不支持在老龄人群和高危人群中常规开展 PPV23 接种,由于受益证据等级较低,也不建议在 HIV 阳性成人中常规开展 PPV23 接种。在没有常规开展高危人群 PPV23 接种的国家,根据现有数据不足以推荐引进 PPV23,以降低流感相关疾病的发病率和死亡率。⁴⁸

医务工作者和旅行者中,严重肺炎球菌病的风险并未增加。

世卫组织建议,应认真监测肺炎球菌结合疫苗的流行病学影响,并将其纳入

⁴⁸ 科研证据分级 —— PPV23 分级表 1 - 7.见

http://www.who.int/immunization/pp_pneumo_grade_tables/en/index.html.

常规哨点监测工作。血清型替换不应成为肺炎球菌结合疫苗引进工作的阻碍。在使用 PCV7 后曾观察到非疫苗血清型所致侵袭性肺炎球菌病发病率升高；随着血清型覆盖更广的肺炎球菌结合疫苗的投入使用，这一现象将会得到缓解。

在解读非疫苗血清型所致侵袭性肺炎球菌病发病率的变化时，我们必须从更全面的角度来看待这一问题；应充分考虑：侵袭性肺炎球菌病总的发病率；不同地区不同时间肺炎球菌流行病学观察的变异性；监测方法和环境因素的差异；所有可能导致非疫苗血清型所致肺炎球菌病发病率升高的原因，其中包括（但不限于）肺炎球菌结合疫苗的使用。

应选择一些国家对特定人群开展高质量的监测；这些国家和人群能代表全球不同的流行病学情况。在引进肺炎球菌结合疫苗前，应开展至少 2 年疾病发病率监测，并应持续到引进肺炎球菌结合疫苗后至少 5 年。不过，缺乏人群为基础的监测信息，不应成为引进肺炎球菌结合疫苗的障碍。

(Weekly Epidemiological Record. No.14, 2012, 87, pp. 129-144)