

A 群脑膜炎球菌结合疫苗：更新后的指导意见（2015 年 2 月）

背景

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（WHO）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。世卫组织关于脑膜炎球菌疫苗的立场文件于 2011 年公布，其建议依然有效¹。本更新文件作为之前建议的补充，主要基于 2014 年 10 月 SAGE 会议的讨论结果，专门阐述了在非洲脑膜炎地带，婴幼儿常规接种 A 群脑膜炎球菌结合疫苗的问题。该次 SAGE 会议提出的证据可参见：http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/presentations_background_docs/en/。

自世卫组织关于脑膜炎球菌疫苗的立场文件公布以来，非洲脑膜炎地带的 26 个国家中有 17 个已经开展或正在开展预防性的大规模免疫接种运动，超过 2.17 亿人接种了单价 A 群脑膜炎球菌（MenA）结合疫苗²。乍得的一项研究证明，MenA 结合疫苗对于 MenA 所致侵袭性脑膜炎发病率及携带率有影响³。目前已有两种疫苗配方获得上市许可：(i) MenAfriVac，每剂含 10 μ g 纯化 Men A 多糖抗原 – 破伤风类毒素结合物（PsA-TT），供 1-29 岁的人群接种；(ii) MenAfriVac，每剂含 5 μ g PsA-TT，供 3-24 月龄的婴幼儿接种。为清楚起见，本文中在提及这两种疫苗时，均标明了 PsA-TT 的具体含量。

关于接种程序和剂次的现有证据

迄今已针对单价 MenA 结合疫苗开展了两项双盲随机对照研究：一项是在加纳的 1200 名健康婴幼儿中开展的剂量范围研究，另一项是在马里的 1500 名健康婴幼儿中开展的剂量确认研究⁴。这些研究旨在评估不同剂量的抗原和不同接种程序在 2 岁以下的婴幼儿中的安全性和免疫原性。这两项研究均评估了单价 MenA 结合疫苗诱导免疫记忆的能力，并评价了该疫苗与此年龄段其他常规疫苗同时接种的安全性和免疫原性。

在加纳开展的研究对 PsA-TT 疫苗的 3 种剂量[MenAfriVac 10 μ g、MenAfriVac 5 μ g 和 PsA-TT 2.5 μ g 配方（未获上市许可）]与其他常规疫苗同时接种进行了评价，接种程序为 2 个剂次，14 周龄和 9 月龄接种。在接种每个剂次 28 天后以及在接种完最后一个剂次 18-27 个月后收集免疫原性数据，具体视所在研究组而定。MenAfriVac 5 μ g 和 2.5 μ g 这两种配方组接种第一剂和第二剂后的血清阳转率不劣于 MenAfriVac 10 μ g 组，且研究组间幼兔补体血清杀菌抗体滴度（rSBA）无显著差异。

在马里开展的研究对 PsA-TT 疫苗的 2 种剂量与其他常规疫苗同时接种进行了评价。接种程序为：9 月龄 1 剂次以及 9 月龄和 15 月龄 2 剂次接种 MenAfriVac 10 μ g 或 MenAfriVac 5 μ g。在两个 1 剂次研究组中，接种最后一剂 28 天后以及 7 个月后检测免疫原性。受种者对 MenAfriVac 5 μ g 的抗体应答不劣于 2 剂次 MenAfriVac 10 μ g 所诱导的抗体应答。从 9 月龄首次接种后 28 天的血清阳转率来看，MenAfriVac 5 μ g 组不劣于 MenAfriVac 10 μ g 组。在接种后 7 个月，MenAfriVac 5 μ g 组的血清阳转率和几何平均滴度（GMTs）也不劣于 MenAfriVac 10 μ g 组。如使用血清阳转率这一终点，MenAfriVac 10 μ g 或 MenAfriVac 5 μ g 的 1 剂次接种程序不劣于 MenAfriVac 10 μ g 的 2 剂次接种程序。

MenA 结合疫苗 1 剂次接种程序用于 9-24 月龄婴幼儿或 2 剂次接种程序用于 3-9 月龄的婴儿均具有免疫原性^{5 6}。接种最后一剂 27 个月后的保护期尚不清楚，但仍在继续监测⁷。

为持续控制 A 群脑膜炎球菌病，一项建模研究比较了数种可能的疫苗接种程序：仅 1-29 岁人

群开展大规模疫苗接种运动(1)，继以 1-4 岁儿童定期开展疫苗接种运动(2)；或者，9 月龄婴儿常规疫苗接种，同时在 1-4 岁儿童中开展(3)/或不开展(4)初始强化免疫活动⁸。研究结果的分布存在很大重叠，但“9 月龄婴儿常规疫苗接种”与“1-4 岁儿童定期开展疫苗接种运动”相比，年平均发病率较低（如常规免疫覆盖率达 60%以上）。实现最低年平均发病率和最长的疾病回潮间隔期的策略是，开展大规模的 MenA 结合疫苗接种运动，之后 5 年内将该疫苗纳入 9 月龄儿童常规免疫接种，同时开展一轮针对 1-4 岁未接种疫苗儿童的初始强化免疫活动。

同时接种

在加纳和马里开展的研究中，各单价 MenA 结合疫苗组（单价 MenA 结合疫苗与其他常规疫苗同时接种）与相应的对照组（单独接种其他常规疫苗，如白喉类毒素、破伤风类毒素、全细胞百日咳疫苗、乙型肝炎疫苗、b 型流感嗜血杆菌疫苗，口服脊灰疫苗、黄热病疫苗、麻疹疫苗和风疹疫苗）进行比较后，在大多数情况下均呈非劣效性（对所给予的常规接种疫苗的抗原应答率达到了预设阈值）。不过，也有极少数比较的结果未呈现非劣效性，或是由于预期的对某个抗原的应答率低于其预设阈值，或是由于检测的血清数量少于所要求的数量。不过，接种疫苗一个月后，经年龄、性别和接种前剂量浓度进行调整，对照组和单价 MenA 结合疫苗组间的几何平均滴度（GMTs）或几何平均浓度（GMCs）未见显著差异。尚未对单价 MenA 结合疫苗与轮状病毒疫苗和肺炎球菌结合疫苗同时接种的免疫原性进行过评价⁴。

安全性

婴幼儿：在加纳和马里的研究中共接种了 3315 剂单价 MenA 结合疫苗。在 14 周龄至 15 月龄的婴幼儿中同时接种单价 MenA 结合疫苗和其他常规疫苗后，其反应原性情况与同时单独接种的常规疫苗相似。低于 11% 的婴儿在单价 MenA 结合疫苗的注射部位可出现局部反应，通常轻微且呈一过性。与单独接种其他常规疫苗相比，单价 MenA 结合疫苗与其他常规疫苗同时接种后的全身反应未显著增加，且接种疫苗后 28 天内，两组间不良事件的频率或严重程度也未见统计学意义差别，表明安全性情况两组相当。总体来看，各研究组报告的严重不良事件（SAEs）在各剂次疫苗接种时和随访期均未见统计学差别。

安全性数据显示，在幼儿中 MenAfriVac 5 μ g 和 MenAfriVac 10 μ g 与其他常规疫苗同时接种具有相当的安全性，且无迹象提示其会额外增加某种特定的不良事件。这两项临床试验提供的证据均表明，这两种 MenAfriVac 配方（5 μ g 和 10 μ g）均可良好耐受，并且是安全的^{4, 9, 10}。

妊娠期和哺乳期：在加纳开展的一项观察性研究比较了大规模免疫接种活动中接种单价 MenA 结合疫苗的孕妇（n=1730）、选择不接种该疫苗的孕妇（n=919）和无疫苗接种史的对照组（n=3551）的妊娠结局。该研究发现，妊娠结局（包括总的孕产妇/胎儿/新生儿死亡率、总的自然流产率、死产、围产期死亡、早产、低出生体重、胎儿宫内生长迟缓、剖腹产率）并无显著差异¹¹。目前没有关于哺乳期妇女接种单价 MenA 结合疫苗的资料。不过，目前没有证据显示细菌性疫苗或类毒素接种于哺乳期妇女会危害发育中的儿童，且不认为哺乳是接种单价 MenA 结合疫苗的禁忌证¹²。

更新后的 WHO 建议

WHO 强调，在非洲脑膜炎地带所有国家 1-29 岁的人群中完成大规模的单价 MenA 结合疫苗接种活动是非常重要的，当前亟需在这些国家开展高质量的监测和疫苗接种规划评价。在 2011 年立场文件的基础上，WHO 新增了以下建议：

WHO 建议，完成大规模疫苗接种运动的国家在运动完成后 1-5 年内将 A 群脑膜炎球菌结合疫苗纳入本国的儿童常规免疫接种规划；与此同时，为大规模疫苗接种运动启动后出生的幼儿提供一次初始强化免疫活动，因这些幼儿可能不在常规免疫规划的目标年龄段。在儿童常规 A 群脑膜炎球菌结合疫苗接种率低于 60% 的地区，因疫苗的群体免疫效应可能不足以保护未免疫者，可考虑定期开展疫苗接种运动，以补充常规免疫之不足。

WHO 推荐采用 1 剂次接种程序，深部肌肉注射，最好接种于大腿前外侧。接种对象为 9-18 月龄的婴幼儿，具体视当地的免疫规划和流行病学情况而定。将 A 群脑膜炎球菌结合疫苗纳入常规免疫规划的建议是基于大规模免疫运动后高水平的群体免疫效应、疾病年龄分布的流行病学证据以及规划和经济等方面的考虑。在推荐的年龄范围内错失接种机会的儿童应尽快接种疫苗。如在特殊情况，有令人信服的理由要为 <9 月龄婴儿接种 A 群脑膜炎球菌结合疫苗，则应采用 2 剂次基础免疫程序，基于其他多糖 - 蛋白质结合疫苗产品资料的证据和免疫学原则，首剂在 3 月龄时接种，至少间隔 8 周后接种第 2 剂。MenAfriVac 5 μ g 疫苗应用于 3-24 月龄婴幼儿常规接种。12 月龄以上人群开展补充免疫活动或定期免疫运动时，应使用 MenAfriVac 10 μ g 疫苗，除非已开展了桥接研究并表明 MenAfriVac 5 μ g 疫苗也可用于较大年龄。目前尚无证据表明需要给予一剂加强接种。

对有关同时接种其他疫苗（但接种于不同解剖部位）的资料进行评价后发现，A 群脑膜炎球菌结合疫苗可与白喉类毒素、破伤风类毒素、全细胞百日咳疫苗、乙型肝炎疫苗、b 型流感嗜血杆菌疫苗、口服脊灰疫苗、黄热病疫苗、麻疹疫苗和风疹疫苗同时接种。A 群脑膜炎球菌结合疫苗是否可与轮状病毒疫苗、肺炎球菌结合疫苗或脊髓灰质炎灭活疫苗同时接种尚无相关证据。因为没有理由认为会发生疫苗干扰，缺乏数据不应阻碍将 A 群脑膜炎球菌结合疫苗与其他疫苗同时接种及开展与之相关的更进一步的评价工作。

孕妇接种 A 群脑膜炎球菌结合疫苗是安全的，这在一项高质量的观察性研究中已进行过评估。因此，如孕妇的年龄在大规模免疫接种运动的目标年龄范围内，则应纳入接种对象。

¹ 见 No. 47, 2011, pp. 521–540。

² “脑膜炎疫苗项目” (Meningitis Vaccine Project) (<http://www.meningvax.org/index.php>, 访问日期: 2014 年 12 月)。

³ Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet*. 2014; 383: 40–47。

⁴ Meningitis Vaccine Project and Partners. Results from the MenA conjugate vaccine (PsA-TT) randomized controlled trials in infants and young children: Executive summary. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/3_MenA_vaccine_trials_SAGE_01Oct2014.pdf?ua=1, 访问日期: 2014 年 11 月)。

⁵ 科学证据分级——表 1: 单剂次 MenA 结合疫苗接种用于免疫功能正常儿童 (9 月龄至 24 月龄) 预防 A 群脑膜炎球菌病的效力。见 http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/mena_grad_efficacy_1_dose_children_9_24_months.pdf

⁶ 科研证据分级——表 2: MenA 结合疫苗 2 剂次接种程序用于免疫功能正常儿童 (3 月龄至 9 月龄)。见 http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/mena_grad_efficacy_2_doses_children_3_9_months.pdf

⁷ 科学证据分级——表 3: MenA 结合疫苗用于免疫功能正常儿童 (3 月龄至 24 月龄) 预防 A 群脑膜炎球菌病的保护期。见 http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/mena_grad_duration_children_3_24_months.pdf

⁸ Karachaliou A, Trotter C. Modelling long-term vaccination strategies with MenAfriVac® in the African meningitis belt: Executive summary prepared for SAGE, October 2014. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/2_Modelling_MenAfriVac_SAGE_summary_30Sep2014.pdf?ua=1, accessed November 2014)。

⁹ 科学证据分级——表 4: 接种 MenA 结合疫苗用于免疫功能正常儿童 (3 月龄至 24 月龄) 的安全性。见 http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/mena_grad_safety_children_3_24_months.pdf。

¹⁰ 在这两项研究中共接种了 3315 剂 PsA-TT 疫苗[在 PsA-TT 疫苗的临床研发过程 (共 8 项临床研究) 中共接种了 9155 剂]，有两种 SAEs 被视作与接种该疫苗有关: a) 发热性癫痫: 见于 1 名 12 月龄的儿童。该儿童在接种当天出现发热性癫痫，并在 24 小时内缓解。该儿童接种的是 MenAfriVac 10 μ g，并同时接种了 DTwPHBVHib。b) 面部水肿: 见于一名 9 月龄儿童。该儿童在单独接种 MenAfriVac 10 μ g 后当天出现面部水肿，在 48 小时内缓解。

¹¹ 见 No. 29, 2014, pp. 329–331。

¹² Technical note: MenAfriVac vaccine campaigns in the African meningitis belt: Use of vaccine in pregnant and lactating women, 22 November 2010. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/immunization/sage/4_WHO_Note_Vaccination_Pregnant_Women_during_MenA_conj_Campaigns_22Nov10_april_2011.pdf, 访问日期: 2014 年 11 月)。