水痘的免疫预防

许 锐 恒 GDCDC GDMDA xuruiheng@cdcp.org.cn 2007.06

- 水痘 临床特点(水痘/带状疱疹) 流行病学 并发症
- 水痘疫苗 效果 预防接种 突破病例 暴露后预防 禁忌症 副反应

水 痘 (Varicella, Chickenpox)

- 水痘是由水痘-带状疱疹病毒 (Varicella-zoster virus, VZV)
 引起的一种传染性很强的出疹性急性传染病
- 儿童期

感染后表现为水痘,多见自限性,病程约 2~3周 感染后 VZV 终身潜伏于脊髓神经节

- 青春期或成年 由于某些诱因 VZV 被激活,复发成带状疱疹 (Shingles)
- 人类是这种病毒的唯一的宿主

水痘

(Varicella, Chickenpox)

- VZV 首先在呼吸道繁殖 然后进入血液引起病毒血症
- 潜伏期 (约 2 周)
- 前驱期 (1~2天)较轻的全身症状发烧,不适、食欲不振、头疼、咳嗽、咽痛等
- 水疱疹期 (3~5天)
 特征性的水疱疹(水痘), 剧烈瘙痒 皮疹为全身性、分批出现 斑疹 → 丘疹 → 疱疹 → 结痂
- 结痂期 (1~2周)皮损愈合 结痂形成



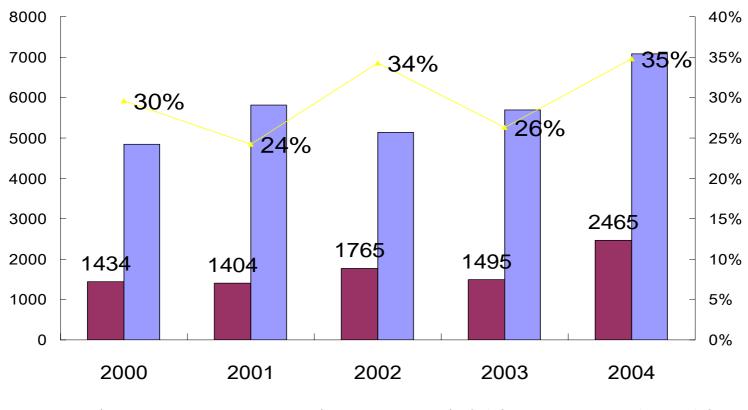
Close-up of skin with varicella rash www.cdphe.state.co.us/.../images/skin.jpg Image provided by Thomas Habif, MD





-Image provided by: Visual Red Book on CD-ROM-(2000 Red Book: 25th Edition, Report of the Committee on Infectious Diseases)-

复旦大学附属儿科医院门诊数分析 2000~2004



■门诊水痘患儿 ■ 总门诊数 → 门诊病例中水痘患儿所占比例

2000~2004年水痘门诊病例数连续5年位居第二

引自: 上海复旦大学附属儿科医院朱启镕教授

水痘实验室诊断

Varicella Laboratory Diagnosis

水痘带状疱疹的临床表现都较典型很少做实验室诊断

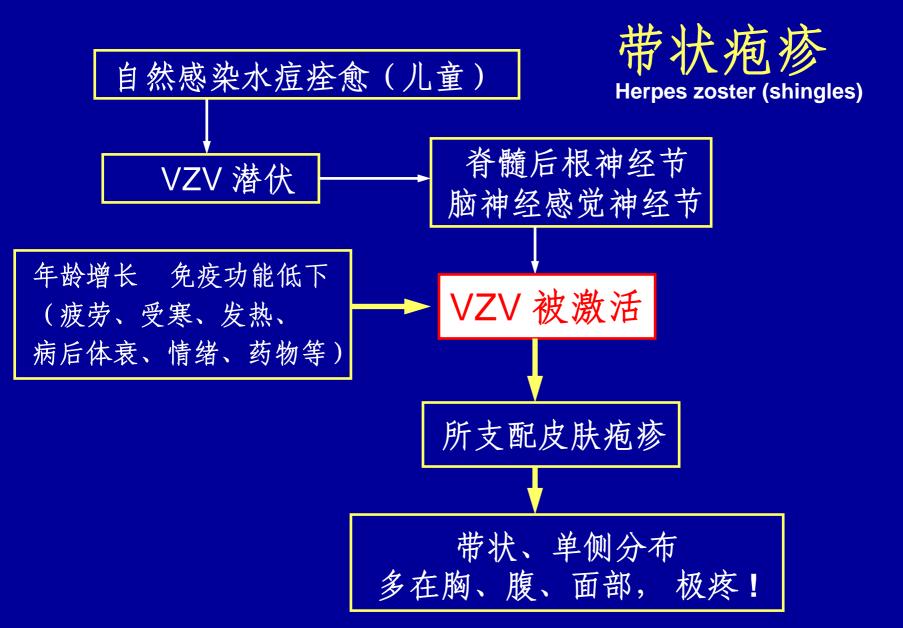
- 皮损标本病毒分离
- VZV 快速鉴定,PCR(首选)或 DFA
- · 血清学诊断, IgG 显著升高

带状疱疹

Herpes zoster (shingles)

是自然感染水痘痊愈后 潜伏在神经系统内的 VZV 复活 引起的极为疼痛的疱疹,主要见于成人(45岁~)

潜伏的 VZV 在一定诱发因素下被激活如年龄增长、免疫功能低下沿神经轴分布的皮肤出现成簇分布的斑丘疹以至疱疹好发部位为胸部、腹部和面部呈典型带状分布(俗称缠腰龙) *还可引发坐骨神经痛、肺炎、脑炎及*失明*等并发症*



带状疱疹

Herpes zoster (shingles)

有关因素

Associated with

- 年龄 aging
- 免疫抑制 immunosuppression
- 一官内暴露 intrauterine exposure
- <18 个月患水痘 varicella at <18 months of age

USCDC



带状疱疹

Herpes zoster (shingles)



Herpes zoster ('shingles') caused by Varicella zoster virus presents as a painful vesicular eruption in a dermatomal distribution. . Herpes zoster is a reactivation of Chickenpox (varicella). The virus lies dormant in the sensory root ganglion of the spinal cord https://courses.stu.qmul.ac.uk

水痘

(Varicella, Chickenpox)

传染源

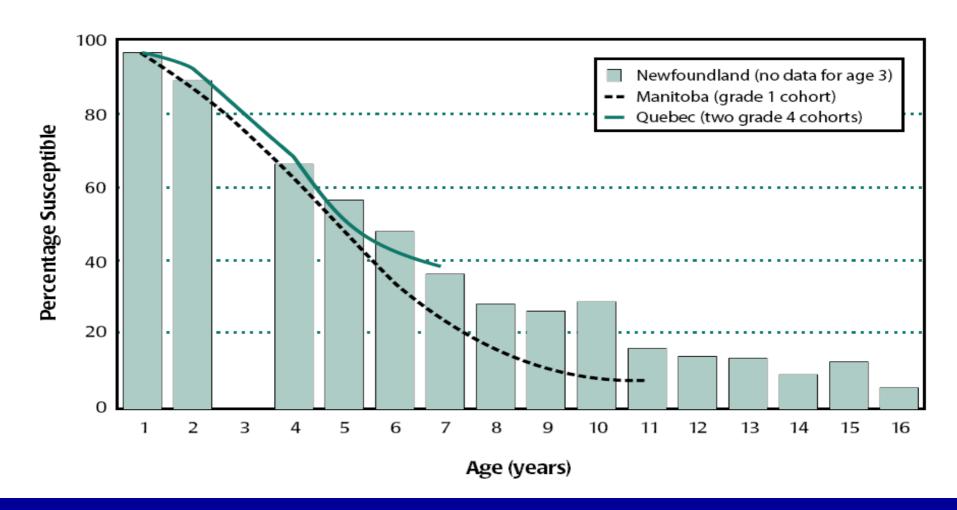
病人是唯一的传染源 潜伏期 2~3 周,一般为14~16天 传染期 自发病前1~2天至皮疹干燥结痂为止,一般约为 5 天

传播途径

飞沫和接触传染,传染性很强 在小儿集体机构,一旦传入,80%~90%易感者会发病 同一时期可以见到不同水疱期的病人

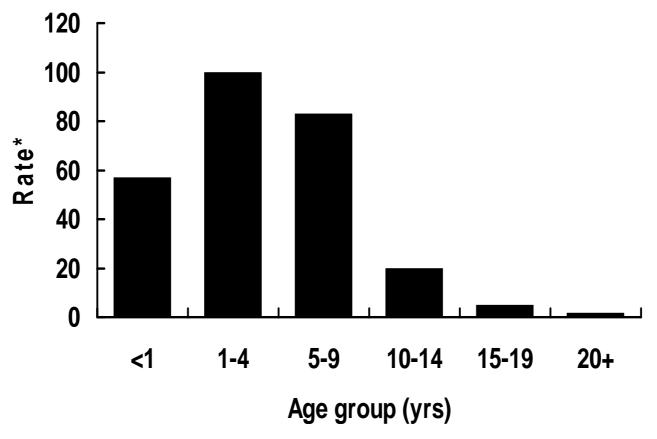
易感者

任何年龄均可感染 学龄前儿童多见(2~10岁) 6个月以下的婴儿较少见,但新生儿亦可患病;成人偶见 孕妇感染水痘,可导致胎儿先天性畸型(先天性水痘综合症) Decrease in Susceptibility to Varicella with Age as Determined by Seroprevalence Data in Newfoundland (1992-1997) and School-based Caregiver Surveys in Manitoba (1996-1997) and Quebec (1995-1997)



美国水痘发病率,年龄,1990~1994

Varicella Age-Specific Incidence United States, 1990-1994



*Rate per 100,000 population. National Health Interview Survey data

USCDC

水 (Varicella, Chickenpox)

- 一次发病可终身获得较高的免疫力
- 一年四季均可发病, 冬春季高发

幼儿园、托儿所和小学校等集体单位常会爆发

成年人感染水痘后并发症死亡是儿童的 30~40 倍

水痘

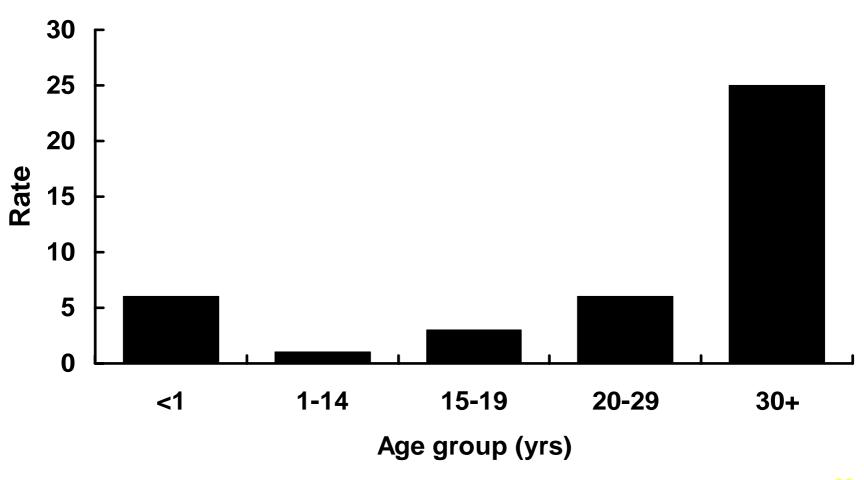
(Varicella, Chickenpox)

青少年/成人的水痘感染的重症和合并症较儿童常见

	住院 1~9岁	死亡1~4岁
青少年	2 ×	2 ~ 7 ×
成 人	19 ×	27 ×

USCDC

美国健康人水痘病死率,年龄 Varicella Fatality Rate in Healthy Persons

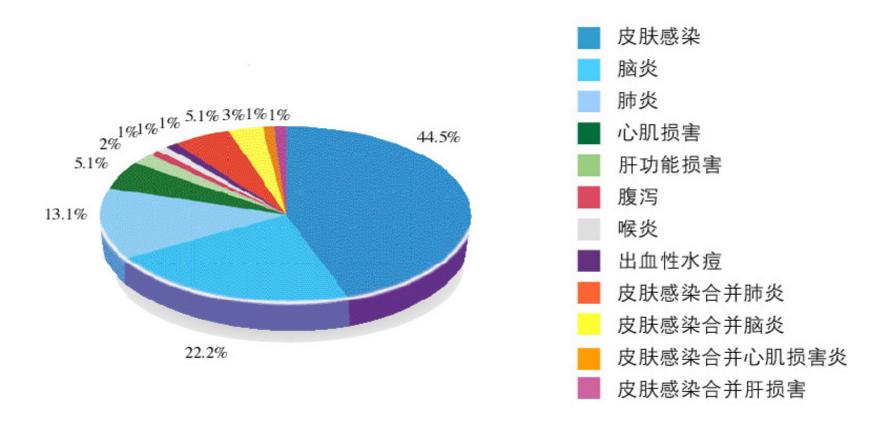


*Deaths per 100,000 cases USCDC

水痘的并发症 Varicella Complications

- 皮肤细菌感染 Bacterial infection of lesions
- 脱水 Dehydration
- 肺炎(儿童罕见) Pneumonia (rare in children)
- 中枢神经系统表现 Central nervous system manifestations
- 住院 3/1,000 Hospitalization ~3 per 1,000 cases
- 死亡 1/60,000 Death ~1 per 60,000 cases

住院儿童的并发症



• 俞慧,段恕诚等。水痘的流行病学及临床特点。上海预防医学杂志。1998;10(1):26-28。

引自: 上海复旦大学附属儿科医院朱启镕教授

- 1974年,日本 用减毒的 VZV Oka株制备的水痘疫苗上市
- 安全性、效果和费用-效益分析结果都很好 已有几个工业化国家将该疫苗纳入儿童免疫计划
- 两个人群观察
 日本 20 年,美国 10 年
 健康儿童接种后,>90%仍有水痘免疫力

WHO 2003

- 目前市售的水痘疫苗是用 VZV Oka株制备的 在不同的细胞培养中连续增殖减毒
- 几种不同的减毒活疫苗已经严格的试验已获准在日本、韩国、美国和几个欧洲国家使用
- 有些疫苗已获准用于≥9月龄的儿童

- 将水痘疫苗纳入常规儿童免疫规划的国家
 - 水痘是较重要的公共卫生和经济问题
 - 负担得起水痘疫苗费用
 - 能维持高的覆盖率 (85%~90%)
- 儿童疫苗覆盖率低, 理论上可会改变
 - 水痘的流行病学
 - 增加年长儿童和成人中重症病例数

WHO 2003

MMRV (ProQuad)

- MMR + 水痘疫苗
 Combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine
- 可用于 12个月龄~12岁的儿童 Approved children 12 months through 12 years of age (up to age 13 years)
- MMRV 中的水痘疫苗的滴度是 标准水痘疫苗的 7 倍

Titer of varicella vaccine virus in MMRV is more than 7 times higher than standard varicella vaccine

水痘疫苗

Varicella Vaccine

- 成分 Composition
- 效力 Efficacy
- 免疫持续时间 Duration of Immunity
- 免疫程序 Schedule

减毒活疫苗(VZV Oka株) Live virus (Oka/Merck strain)

95% (65%~100%) 95% (Range, 65%-100%)

>7年 >7 years

一针 (<13岁) 1 Dose (<13 years of age)

可与MMR同时接种

May be administered simultaneously with measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine

- 日本 接种水痘疫苗免疫力 至少可持续10~20年
- 美国

儿童期接种水痘疫苗 7~10 年后 感染保护率为 70 %~90 % 严重疾病保护率>95 %

WHO 2003

 美国1990~1994,未使用疫苗前每年 病例 约400万例
 住院 约10,000例

死亡 约100 例

最近的费用~效益分析表明常规水痘预防接种为1:5

WHO 2003

美国水痘监测发病率下降,1995~2004

Reduction in Age-Specific Varicella Incidence Rate Varicella Active Surveillance Project Sites, 1995 to 2004

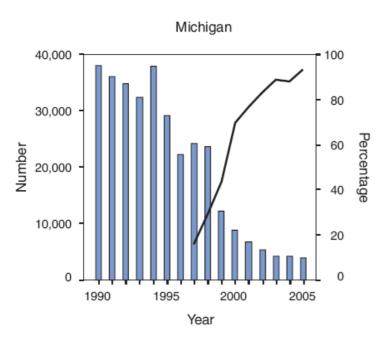
年龄 Age group	Antelope Valley, CA* (%)	West Philadelphia (%)	
< 1	83	77	
1~4	94	89	
5 ∼9	83	95	
10~14	49	98	
15~19	65	78	
20 +	81	67	
Total	83	93	

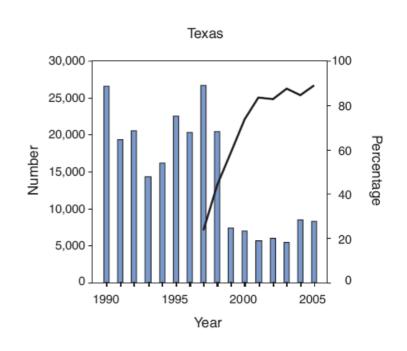
^{*2003} population used for rate calculations

- 接种 1 针水痘疫苗 约 95 % 健康儿童血清阳转
- 从流行病学和后勤学观点看 最适年龄为12~24月龄
 - 日本和其他几个国家认为不管年龄大小,接种1针疫苗已足够
 - 美国,推荐青少年和成人接种 2 针疫苗,间隔 4~8 周接种第 1 针后,血清阳转率 78 % 第 2 针,99 % 13岁以下儿童只接种 1 针

美国两州水痘报告例数和19~35月龄儿童估计覆盖率

FIGURE 1. Number of reported cases of varicella disease among persons of all age groups* and estimated annual vaccination coverage among children aged 19–35 months,† by year and state — Michigan and Texas, 1990–2005



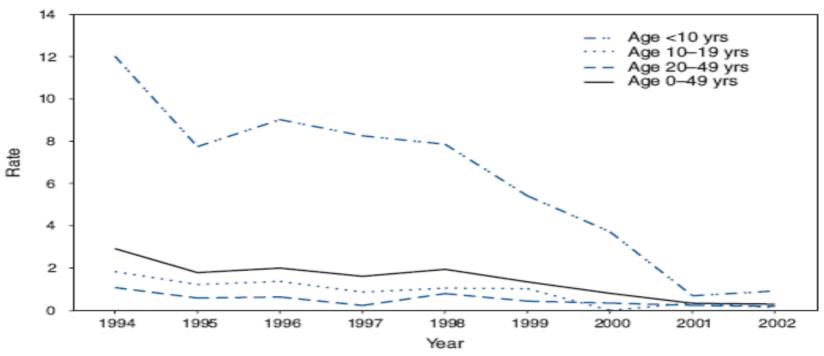


^{*}Source: National Notifiable Disease Surveillance System.

[†]Source: National Immunization Survey.

水痘相关住院率 <50岁,美国1994~2002

FIGURE 2. Varicella-related* hospitalization rates[†] among persons aged <50 years, by year and age group — United States, 1994–2002



Source: Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. JAMA 2005;294: 797–802.

* Varicella was the primary diagnosis code.

[†]Per 100,000 population.

水痘疫苗儿童接种推荐

Varicella Vaccine Recommendations Children

• 12~18 月龄,常规接种

Routine vaccinationat 12-18 months of age

• 到13 周岁时

所有无水痘免疫力证明的儿童推荐接种

(以前未接种过和无得过水痘得可靠记载)

Recommended for all children without evidence of varicella immunity by the 13th birthday

水痘疫苗青少年和成人接种推荐

Varicella Vaccine Recommendations Adolescents and Adults

- ≥13 岁,所有无水痘免疫力证明者 All persons ≥13 years of age without evidence of varicella immunity
- •接种2针,隔4~8周 Two doses separated by 4-8 weeks
- 间隔超过 4~8 周,不必重复第 1 针 Do not repeat first dose because of extended interval between doses

医疗卫生人员的接种

Vaccination of Healthcare Workers

- 所有易感医卫人员推荐接种 Recommended for all susceptible healthcare workers
- 接种前的的血清学筛查成本可能太高 Prevaccination serologic screening probably cost-effective
- •接种后的检测,没必要或不推荐 Postvaccination testing not necessary or recommended

水痘疫苗 Varicella vaccines

接种对象

12月龄以上的水痘易感者

接种程序

- 1. 12月龄~12岁的确无水痘感染史健康儿童接种1剂水痘疫苗
- 2. 13岁及以上者接种 2 剂, 间隔 4~10 周

接种方式

上臂外侧三角肌附着处皮下注射

接种时间 常年接种

禁忌症为

患严重疾病,发热者应推迟接种,有过敏史者及孕妇禁用

注意事项

- 1. 应用免疫球蛋白者,接种本疫苗时应间隔一个月以上。
- 2. 白血病、肿瘤患者及免疫缺陷等高危患者,应在医生的指导下慎用

2007 美国 ACIP 水痘预防推荐

• 常规儿童免疫

2针, 第1针, 12~15月

第2针,4~6岁

成人和青少年≥13岁

2针,隔4~8周 所有无免疫证据者

• 强化免疫

所有已接种1针,推荐接种2针

• 爆发控制接种

推荐2针策略

• 暴露后接种

推荐3~5天内

Prevention of Varicella

Recommendations and Reports June 22, 2007 / Vol. 56 / No. RR-4

Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule UNITED STATES • 2006

Vaccine → Age ▶	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	24 months	4–6 years	11–12 years	13–14 years	15 years	16–18 years
Hepatitis B¹	НерВ	He	рВ	HepB¹	НерВ			HepB Series						
Diphtheria, Tetanus, Pertussis²			DTaP	DTaP	DTaP		DI	aP		DTaP	Tdap		Tdap	
Haemophilus influenzae typeb³			Hib	Hib	Hib³	Н	ib							
Inactivated Poliovirus			IPV	IPV		IP	V			IPV				
Measles, Mumps, Rubella ⁴						MI	MR			MMR		MI	MR	
Varicella⁵							Varicella				Vari	cella		
Meningococcal ⁶							broken	cines within line are for populations	MP	SV4	MCV4		MCV4	
Pneumococcal ⁷			PCV	PCV	PCV	PC	cv		PCV		PI	PV		
Influenza [®]					ı	nfluenza	(Yearly)		ı	nfluenza	a (Yearly)	
Hepatitis A ⁹										epA Seri	es			

This schedule indicates the recommended ages for routine administration of currently licensed childhood vaccines, as of December 1, 2005, for children through age 18 years. Any dose not administered at the recommended age should be administered at any subsequent visit when indicated and feasible. Indicates age groups that warrant special effort to administer those vaccines not previously administered. Additional vaccines may be licensed and recommended during the year. Licensed combination vaccines may be used whenever

any components of the combination are indicated and other components of the vaccine are not contraindicated and if approved by the Food and Drug Administration for that dose of the series. Providers should consult the respective ACIP statement for detailed recommendations. Clinically significant adverse events that follow immunization should be reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Guidance about how to obtain and complete a VAERS form is available at www.vaers.hhs.gov or by telephone, 800-822-7967.

Range of recommended ages

Catch-up immunization

■ 11–12 year old assessment

英国水痘疫苗接种

- 2种疫苗
 VarilixT GlaxoSmithKline
 Varivax® Sanofi Pasteur MSD
- 目前无计划给所有儿童常规接种
- 但可给1~12岁的密切接触者接种
 - >13岁的无水痘免疫力的健康成人和儿童接种

2006.05.11

http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/chickenpox/gen_info.htm

加拿大两种疫苗比较

	Varivax® III	Varilrix®				
Manufacturer	Merck Frosst Canada & Co	GlaxoSmithKline				
Date licensed in Canada	26 June, 2002	13 October, 1999 (but marketed in Canada only as of October 2002)				
Varicella virus strain (both from Oka seed virus)	Contains live Oka/Merck strain, which has undergone 31 serial passages in cell culture	Contains live Oka/RIT strain, which has undergone 35 serial passages in cell culture				
Minimum potency Level	Contains a minimum of 1350 plaque forming units (PFU)	Contains a minimum of 1995 PFU				
Shelf life when stored at +2 °C to +80 °C	18 months; reconstituted vaccine must be used within 30 minutes to minimize loss of potency	24 months; reconstituted vaccine must be used within 90 minutes to minimize loss of potency				

水痘疫苗 Varicella vaccines

水痘疫苗和其他疫苗同时接种 如用不同的注射器 在不同部位接种 安全性和免疫原性 与2种不同疫苗隔数周接种相同

WHO 2003

水痘疫苗的存储和使用

Vaccine Storage and Handling Varicella vaccine

- 冷藏在 -15 °C 或以下 Store frozen at _5°F (-15°C) or lower
- 稀释液室温或冰箱保存 Store diluent at room temperature or refrigerate
- 重溶后 30 分钟未用完,要丢弃 Discard if not used within 30 minutes of reconstitution

突破病例/感染

Breakthrough Infection

- 水痘的免疫大多是持久的 Immunity appears to be long-lasting for most recipients
- 突破疾病的病情比未接种者得病轻得多 Breakthrough disease much milder than in unvaccinated persons
- 无肯定得证据说明突破病例的危险 随水痘疫苗的接种而升高

No consistent evidence that risk of breakthrough infection increases with time since vaccination

突破病例/感染

Breakthrough Infection

• 2 中心, 115,000 儿童接种后的队列研究 1995.01~1999.12

Retrospective cohort study of 115,000 children vaccinated in 2 HMOs during January 1995 through December 1999

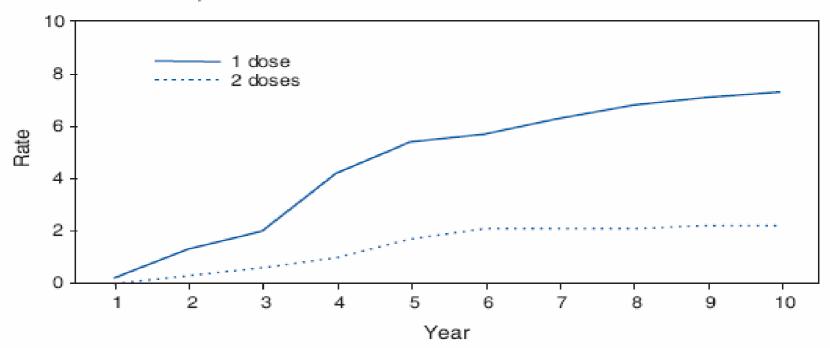
- 接种 MMR 后 ≮30天 接种水痘疫苗 突破病例的危险会增加 2.5 倍
- Risk of breakthrough varicella 2.5 times higher if varicella vaccine administered less than 30 days following MMR
- 2 疫苗同时种或种 MMR > 30天后种 不会增加危险

No increased risk if varicella vaccine given simultaneously or more than 30 days after MMR

MMWR 2001;50(47):1058-61

12月~12岁儿童1针和2针的突破病例 美国接种后10年随访,1993~2003

FIGURE 4. Cumulative breakthrough rates* for 1 and 2 doses of single-antigen varicella vaccine among children aged 12 months–12 years, by number of years after vaccination — United States, 1993–2003



Source: Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J 2004;23:132–7.

Prevention of Varicella

^{*} Per 100 person-years at risk recommendations and Reports June 22, 2007 / Vol. 56 / No. RR-4

水痘疫苗暴露后预防

Varicella Vaccine Postexposure Prophylaxis

- 推荐用于暴露水痘后无水痘免疫力证据的人 Varicella vaccine is recommended for use in persons without evidence of varicella immunity after exposure to varicella
 - 暴露后72 小时内接种,70 %~100 % 效果70%-100% effective if given within 72 hours of exposure
 - 暴露后 > 5 天接种,无效 如未感染,可产生免疫力 not effective if >5 days but will produce immunity if not infected

水痘疫苗暴露后预防

Varicella Vaccine Postexposure Prophylaxis

用不同于目前在美国批准的疫苗进行小规模研究 暴露 VZV 后 3 天内接种水痘疫苗

- 暴露后预防保护率预期至少为 90 %
- 已接种疫苗的人中发生的水痘(突破性水痘) 严重程度远低于未接种疫苗者

为明确目前上市的水痘疫苗的暴露后预防效果 尤其在爆发时,需要作进一步研究

WHO 2003

水痘疫苗暴露后预防 Varicella Vaccine Postexposure Prophylaxis

一日托中心水痘爆发的调查 暴露后疫苗预防的效果 严重疾病的保护率为 100 % 水痘的保护率为86% 未接种易感儿童的罹患率为88% WHO 2003

水痘疫苗接种的禁忌症

Contraindications for varicella vaccination

- 对该疫苗的组分有过敏史(包括新霉素)
- 妊娠(理论上对胎儿有危险,接种后4周内应避免妊娠)
- 现患严重疾病和严重的免疫失调
- 除稳定缓解期的急性淋巴性白血病患者外,正接受类固醇全身治疗者(成人>20mg/天,儿童>1mg/kg/天)
- 家庭近亲成员中有先天性免疫病史者是相对禁忌证
- 接种水痘疫苗后 6 周内避免使用水杨酸盐 由于在理论上有发生 Reye 综合征的危险

水痘疫苗的禁忌症及注意

Varicella Vaccine Contraindications and Precautions

- 对疫苗成分或前一剂疫苗有严重过敏反应 Severe allergic reaction to vaccine component or following a prior dose
- 免疫抑制 妊娠 Immunosuppression Pregnancy
- 中或重急性疾病
 Moderate or severe acute illness
- 近期接受血液制品 Recent blood product

水痘疫苗的常见副反应

- 低 烧
- 射部位疼痛、红肿
- 注射部位暂时的小肿块
- 一般只有轻度反应,可以耐受 而且远远少於疾病引起的并发症

水痘疫苗的不良反应

Varicella Vaccine Adverse Reactions

- 接种部位的反应 Injection site complaints
 - 儿童, 19%
 - 青少年和成人, 24%
- 皮疹 Rash
 - 3 %~4 %
 - 可能是斑丘疹,不是疱疹
 - -皮损,平均5个
- 全身反应少见 Systemic reactions not common

疫苗相关不良反应

Vaccine-associated adverse events

- 在健康儿童中 不良反应限于接种后头几个小时注射部位的红肿(27%)
- 少数接种者 在4周内出现有疹的轻度水痘样疾病(<5%)
- 900 名健康儿童和青少年的安慰剂 对照研究不良反应仅为接种部位疼痛和发红
- 自美国批准疫苗上市和分发 1000 多万份疫苗以来疫苗不良反应报告系统(VAERS)已收到的报告包括脑炎 共济失调 肺炎 血小板减少症 关节病 多形红斑 这些反应与疫苗可能没有因果关系 这些反应的发生率比自然病得后的低得多

水痘疫苗病毒的传播

Transmission of Varicella Vaccine Virus

- 疫苗病毒传播不常见
 Transmission of vaccine virus not common
- 无水痘免疫证据的接触者可能会出现无症状血清阳转

Asymptomatic seroconversion may occur in contacts without evidence of varicella immunity

• 若接种后出疹,传播的危险会增加

Risk of transmission increased if vaccinee develops rash

接种后带状疱疹 Zoster Following Vaccination

• 大多在儿童

Most cases in children

- 疫苗引起的少于野毒株 Risk from vaccine virus less than from wild virus
- 通常是轻型,无合并症 Usually a mild illness without complications

儿童接种水痘疫苗,长大后是否会易患带状疱疹

If we immunize children against chickenpox, will they be more likely to develop shingles later in life?

- 接种水痘疫苗,和自然感染一样 疫苗病毒也可潜伏在神经系统 疫苗病毒的毒力比自然 VZV 低很多 疫苗病毒被激活的可能性很低 即使被激活 引起的严重的带状疱疹的机会比自然 VZV 少很多
- 重要的问题是要自己决定
 愿意选择较严重的后果吗?
 儿童长大后,病毒激活/再度唤醒自然 VZV?
 减毒的疫苗病毒?

水痘和水痘疫苗的风险比较

Risks of Chickenpox vs. Risks of the Chickenpox Vaccine

- 水痘是由水痘-带状疱疹病毒引起的 传染病
- 病情一般轻,发热、疹奇痒,几天
- 传染性强
- 儿童常见 300~500 水疱,
 可达1500; 1~2周结痂、脱落
- 也可很重甚至死亡(< 1/万)
- 肺炎(23/万)
- 水疱细菌感染(脓疱病)(高达5%)
- 可致死的A组链球菌疾病的重要危险 因素
- 其他并发症,血小板减少、关节炎、 肝炎和脑炎
- 并发症青少年和成人多见
- 免疫缺陷者(所有年龄)感染可致死
- 感染后病毒终身留在体内,可以带状疱疹再现,特别是老年人
- 怀孕早期感染可传给胎儿,导致畸形,2%

- 水痘疫苗是减毒活疫苗
- 多数人接种后无不良反应
- 约1%~4%的接种者会出现非常轻的 皮疹和小肿块
- 儿童接种不会导致发热
- 成人接种 2 周后会有低热
- 可出现发热引起的抽搐, < 1/1000, 可能和疫苗无关
- 疫苗病毒和野毒株一样,可留在体内 并引起带状疱疹,但发生几率低于自 然感染
- 免疫缺陷儿童不应接种疫苗,如白血病患儿

- 知情
- 选择
- 同意/志愿



有条件的地方 可考虑开展 儿童水痘疫苗接种



