

· 文 摘 ·

美国关于妊娠期间使用呼吸道合胞病毒疫苗预防婴儿呼吸道合胞病毒
相关下呼吸道疾病的建议

刘斯宇(编译),王富珍(审校)

(传染病溯源预警与智能决策全国重点实验室,中国疾病预防控制中心,北京 102206;中国疾病预防控制中心免疫规划中心,北京 100050)

DOI:10.19914/j.CJVI.2024061

原文:FLEMING-DUTRA KE, JONES JM, ROPER LE, et al. Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2023, 72(41): 1115–1122.

译者 Email:liusy@chinacdc.cn, wangfz@chinacdc.cn

摘要: 呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)是导致美国婴儿住院的主要原因。尼塞韦单抗已被推荐用于预防婴儿 RSV 相关下呼吸道感染(Lower respiratory tract infection, LRTI)。2023 年 8 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准将单剂量 RSVpreF 疫苗用于妊娠 32–36 周孕妇,以预防<6 月龄婴儿发生 RSV 相关 LRTI。自 2021 年 10 月起,美国免疫实践咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)RSV 疫苗母婴工作组审查了 RSV 流行病学和 RSV 母婴预防产品(包括 RSVpreF 疫苗)在安全性、保护效果和潜在经济影响方面的证据。2023 年 9 月 22 日,ACIP 和疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)推荐采用季节性接种方式(在美国大陆大部分地区为 9 月至次年 1 月)为妊娠 32–36 周孕妇接种 RSVpreF 疫苗,以预防<6 月龄婴儿发生 RSV 相关 LRTI。孕妇在妊娠期间接种 RSVpreF 疫苗或者为婴儿使用尼塞韦单抗都是预防婴儿发生 RSV 相关 LRTI 的推荐方法,但大多数婴儿不需要同时采用两种方法。所有婴儿应通过上述某种产品获得保护,以预防 RSV 相关 LRTI。

关键词: 呼吸道合胞病毒;下呼吸道疾病;呼吸道合胞病毒疫苗;预防接种;妊娠期;婴儿

中图分类号: R392 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-916X(2024)03-0377-06

1 引言

2023 年 8 月美国 FDA 批准将 RSVpreF 疫苗用于孕妇,以预防<6 月龄婴儿发生 RSV 相关下呼吸道疾病和重度下呼吸道疾病^[1,2]。辉瑞公司研发的二价 RSVpreF 疫苗与获批用于≥60 岁成人的疫苗配方和剂量相同,均含有来自 RSV-A 和 RSV-B 两种亚型的稳定融合前 F 糖蛋白,并获批用于妊娠 32–36 周孕妇,接种 1 剂次,肌肉注射 0.5 mL。

在针对妊娠 24–36 周孕妇的临床试验中,RSVpreF 疫苗接种者的早产率(妊娠不足 37 周)高于安慰剂接种者,但二者无显著性差异^[1,2]。现有数据不足以确定或排除早产与 RSVpreF 疫苗之间的因果关系,因此 FDA 将早产的潜在风险标注为警告,并批准将 RSVpreF 疫苗用于妊娠 32–36 周孕妇,以避免妊娠不足 32 周时早产且与发病率和死亡率增加相关的潜在风险^[2]。与安慰剂接种者相比,RSVpreF 疫苗接种者发生妊娠期高血压疾病更多,但无显著性差异。FDA 确定,在妊娠 32–36 周接种 RSVpreF 疫苗在预防婴儿 RSV 相关 LRTI 方面的获

益大于风险,包括早产和妊娠期高血压疾病的潜在风险^[1,2]。

2023 年 8 月 3 日 ACIP 和 CDC 建议将预防严重 RSV 疾病的长期单克隆抗体——尼塞韦单抗用于在第一个 RSV 流行季出生或即将进入第一个 RSV 流行季的<8 月龄婴儿,以及进入第二个 RSV 流行季时发生严重 RSV 疾病风险增加的 8–19 月龄婴幼儿^[3]。2023 年 9 月 22 日推荐采用季节性接种方式为妊娠 32–36 周孕妇接种 1 剂次 RSVpreF 疫苗,以预防<6 月龄婴儿发生 RSV 相关 LRTI。孕妇在妊娠期间接种 RSVpreF 疫苗或者为婴儿使用尼塞韦单抗都是预防婴儿发生 RSV 相关 LRTI 的推荐方法,但大多数婴儿不需要同时采用两种方法。本报告介绍了关于孕妇妊娠期间使用 RSVpreF 疫苗的新建议,以及婴儿使用尼塞韦单抗和孕妇接种 RSVpreF 疫苗的最新临床指南。这些建议将随着获得的新证据而更新。

2 美国婴儿 RSV 流行病学

RSV 是美国婴儿患 LRTI 的常见原因,大多数

婴儿在出生后第一年感染 RSV^[4,5]。所有婴儿有发生重度 RSV 疾病的风险。RSV 是导致美国婴儿住院的主要原因^[6],2%–3%的婴儿因 RSV 疾病而住院^[7-9]。在美国<5 岁儿童中,每年发生 5.8 万–8.0 万例 RSV 相关住院和 100–300 例 RSV 相关死亡病例^[10-13]。约 79%的因 RSV 住院的<2 岁患儿无基础性疾病^[7]。<6 月龄婴儿 RSV 相关住院率最高,住院率在 1 月龄时达到峰值,然后随着年龄增加而下降^[7]。

在发生新型冠状病毒感染疫情之前,美国大陆 RSV 流行高峰期一直是冬季,但因地理区域而异^[14]。然而,新型冠状病毒感染疫情干扰了 RSV 季节性,2020–2021 年流行季的 RSV 流行处于历史低位,而 2021–2022 年流行季的流行时间更早、流行期更长^[14]。2022–2023 年流行季 RSV 流行开始时间晚于 2021–2022 年流行季,但早于疫情前流行季^[14]。2023 年 8 月和 9 月监测数据显示,RSV 流行模式正在恢复到疫情前的季节性趋势(<https://emergency.cdc.gov/han/2023/han00498.asp>; <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/rsv/index.html>)。

3 方法

自 2021 年 10 月起,ACIP RSV 母婴疫苗工作组(以下简称“工作组”)至少每月召开一次会议,审查 RSV 流行病学和 RSV 母婴预防产品(包括 RSVpreF 疫苗)在安全性、保护效果和潜在经济影响方面的证据。工作组完成了系统性文献检索,以审查关于妊娠期间孕妇接种 RSVpreF 疫苗的保护效果和安全性证据。工作组确定了对决定疫苗政策起到关键或重要作用的先验结局,关键结局包括婴儿因 RSV 相关 LRTI 就医、婴儿因 RSV 相关 LRTI 住院、孕妇严重不良事件、婴儿严重不良事件和早产(妊娠不足 37 周),重要结局包括婴儿因 RSV 住院后入住重症监护病房(ICU)、婴儿因 RSV 住院后接受机械通气、婴儿因 RSV 而死亡、婴儿因全因 LRTI 而就医、婴儿因全因 LRTI 而住院和孕妇发生反应原性事件(3 级或以上)。保护效果和安全性证据来自随机分配孕妇在妊娠 24–36 周接种 RSVpreF 疫苗或安慰剂的多个国家和地区试验,包括一项在 581 名孕妇中进行的 2b 期临床试验(试验在阿根廷、智利、新西兰、南非和美国进行,其中 115 名使用 3 期临床试验的疫苗剂量和配方,117 名使用安慰剂)和一项在 7 392 名孕妇中(按 1:1 比例随机分配至疫苗组和安慰剂组)进行的 3 期临床试验(试验在阿根廷、澳大利亚、巴西、加拿大、智利、丹麦、芬兰、冈比亚、日本、墨西哥、荷兰、新西兰、菲律宾、南非、韩国、西班牙、中国台湾省和美国进行)^[15,16]。工作组采用“推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)”方法(<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/about-grade.html>)评估妊娠期间孕妇接种 RSVpreF 疫苗的相关结局的确定性,评分由极低到高;采用“证据到建议(EtR)”框架(<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/downloads/acip-evidence-recs-framework.pdf>)指导妊娠期间孕妇接种 RSVpreF 疫苗建议的审议,同时审查有关公共卫生问题、获益和危害、对目标人群的价值、主要利益相关方的可接受性、可行性、直接和间接资源的利用、公平性等方面数据。

4 疫苗保护效果和安全性

在 2b 期和 3 期临床试验中,孕妇在妊娠 24–36 周期间接种 RSVpreF 疫苗^[15,16]。采用 GRADE 方法评估,纳入了 2b 期和 3 期临床试验(给药间隔为妊娠 24–36 周)的所有可用数据,以提高识别潜在获益和危害的把握度。在获批给药间隔内(妊娠 32–36 周)接种疫苗或安慰剂的受试者的保护效果和安全性结果也以附加分析被纳入分析和审核,作为 GRADE 证据的补充^[2,9]。GRADE 证据资料和 EtR 框架支持证据详见 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pfizer-RSVpreF-pregnant-people.html> 和 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pfizer-RSVpreF-pregnant-people-etr.html>。

4.1 疫苗保护效果 对从出生至出生后 180 d 婴儿的疫苗保护效果数据进行了获益性的 GRADE 评估^[9,16]。在全部试验人群(试验给药间隔为妊娠 24–36 周)中,对因 RSV 相关 LRTI 而就医的疫苗保护效果为 51.3%,而在获批给药间隔内(妊娠 32–36 周)孕妇接种 RSVpreF 疫苗的保护效果为 57.3%。在整个试验给药间隔内接种预防因 RSV 相关 LRTI 而住院的保护效果为 56.8%,在获批给药间隔内接种的保护效果为 48.2%(表 1)。

4.2 疫苗安全性 使用 GRADE 评估危害性时,汇总了 2b 期和 3 期临床试验结果^[9,16](严重不良事件定义为导致死亡、危及生命、需住院治疗或延长住院时间、导致永久残疾或丧失行为能力或属于先天性异常或出生缺陷的任何不良医学事件;收集孕妇分娩后≤6 个月内和婴儿出生后≤12 个月内发生的严重不良事件以及孕妇注射疫苗后≤7 d 内发生的反应原性事件,即局部反应和全身反应)。采用 GRADE 标准评级的总体证据确定性被评为极低,这是由于关键危害结局中的早产(妊娠不足 37 周)的

表 1 在试验给药间隔和获批给药间隔内孕妇接种 RSVpreF 疫苗的效应估计值

结局	VE 或 RR (CI) ^a	
	试验给药间隔 (妊娠 24–36 周) ^b	获批给药间隔 (妊娠 32–36 周) ^c
获益(在 0–180 d 婴儿中评估对于结局的 VE)		
婴儿因 RSV 相关 LRTI 而就医	51.3 (29.4–66.8) ^d	57.3 (29.8–74.7)
婴儿因重度 RSV 相关 LRTI 而就医 ^e	69.4 (44.3–84.1) ^d	76.5 (41.3–92.1)
因 RSV 相关 LRTI 而住院	56.8 (10.1–80.7) ^f	48.2 (–22.9–79.6)
婴儿因 RSV 住院后入住重症监护病房	42.9 (–124.8–87.7)	疫苗组 1 例,安慰剂组 2 例
婴儿因 RSV 住院后接受机械通气	100 (–9.1–100)	疫苗组 0 例,安慰剂组 2 例
婴儿因全因 LRTI 而就医	2.5 (–17.9–19.4) ^f	7.3 (–15.7–25.7)
婴儿因全因 LRTI 而住院	28.9 (–2.0–50.8)	34.7 (–18.8–64.9)
危害(RR) ^g		
孕妇分娩后 6 个月内发生的严重不良事件	1.06 (0.95–1.17)	1.02 (0.87–1.20)
孕妇注射疫苗后 7 d 内发生的 3 级及以上全身反应	0.97 (0.72–1.31)	0.98 (0.62–1.54)
婴儿出生后 6 个月内发生的严重不良事件	1.01 (0.91–1.11)	1.04 (0.90–1.20)
早产(妊娠不足 37 周)	1.20 (0.99–1.46)	1.15 (0.82–1.61)

注:RR=相对危险度;VE=保护效果;CI=置信区间。^a采用 95%CI,除非单独说明;如果未采用 95%CI,则考虑主要终点结果,使用 Bonferroni 程序校正 CI。^bVE 计算公式为 $|1-[P/(1-P)]|\times 100\%$,其中 P 为 RSVpreF 组病例数除以病例总数。^cVE 计算公式为 $|1-[hP/(1-P)]|\times 100\%$,其中 P 为 RSVpreF 组病例数除以病例总数,h 是安慰剂组有危险受试者人数与 RSVpreF 组有危险受试者人数的比值。^d为 97.58%CI。^e因重度 RSV 相关 LRTI 而就医是 3 期临床试验的共同主要终点,该结果未被工作组纳入对疫苗政策制定至关重要或重要的先验 GRADE 结局。^f99.17%CI。^g使用 3 期试验中期分析和 2b 期试验中接受 3 期疫苗制剂的患者的事件数和参与者数分别计算合并的 RR 估计值。

不确定性造成的。ACIP 认为,孕妇在妊娠 32–36 周接种 RSVpreF 疫苗的获益大于早产和妊娠期高血压疾病的潜在风险(早产结局的证据评级为确定性极低,不精确的问题被给予了很高关注,因为置信区间范围包含可能考虑的不同决策估计值,不符合最佳信息要求;此外,存在严重的间接性问题,结论无法直接得出,因为 55%的 3 期临床试验受试者和 62%的 2b 期临床试验受试者未在妊娠 32–36 周的获批给药间隔内接种疫苗或安慰剂。与在妊娠 24–36 周的试验给药间隔内接种相比,在获批给药间隔内接种发生严重不良事件包括早产的几率更低)。

最常见的局部和全身不良反应为注射部位疼痛、头痛、肌肉疼痛和恶心;在包含 3 663 名 RSVpreF 接种者和 3 638–3 639 名安慰剂接种者的 3 期临床试验中,40.6%的 RSVpreF 接种者和 10.1%的安慰剂接种者报告了注射部位疼痛,31.0%的 RSVpreF 接种者和 27.6%的安慰剂接种者报告了头痛,26.5%的 RSVpreF 接种者和 17.1%的安慰剂接种者报告了肌肉疼痛,恶心症状的报告率分别为 20.0%和 19.2%。在全部临床试验人群中,与安慰剂接种者相比,疫苗接种者的早产和妊娠期高血压疾病(包括先兆子痫)发生率更高;与接种安慰剂孕妇的婴儿相比,接种疫苗孕妇的婴儿更常出现低出生体重($\leq 2\,500\text{ g}$)和新生儿黄疸,但这些差异均无统计学显著性(低出生体重和新生儿黄疸在早产儿比足

月儿中更常见。<https://www.marchofdimess.org/find-support/topics/birth/premature-babies>)。2b 期和 3 期临床试验已排除早产风险较高的孕妇。在全部试验人群中,1.8% (95%CI:1.4%–2.3%) 的疫苗接种者和 1.4% (95%CI:1.1%–1.9%) 的安慰剂接种者发生了先兆子痫^[2]。总体上,疫苗组 16.2% (95%CI:15.1%–17.5%) 的受试者和安慰剂组 15.2% (95%CI:14.0%–16.4%) 的受试者发生妊娠相关严重不良事件(包括先兆子痫)[在全部试验人群中,1.1% (95%CI:0.8%–1.5%) 的疫苗接种者和 1.0% (95%CI:0.7%–1.4%) 的安慰剂接种者发生了妊娠期高血压,0.4% (95%CI:0.2%–0.6%) 的疫苗接种者和 0.2% (95%CI:0.1%–0.4%) 的安慰剂接种者发生了高血压]。

ACIP 审查的数据支持将疫苗接种时间限制在妊娠 32–36 周的获批给药间隔内,可降低早产潜在风险,从而降低发生相关并发症的可能性。3 期临床试验表明,在整个试验给药间隔内接种时,RSVpreF 疫苗接种者所生婴儿的早产率为 5.7%,而安慰剂接种者所生婴儿的早产率为 4.7%(表 2)。在全部试验人群中,超过一半的早产发生在疫苗接种后>30 d[在疫苗组 201 例早产中 121 例(60%),在安慰剂组 169 例早产中 98 例(58%)],大多数早产发生在妊娠 33 周或之后[在疫苗组 201 例早产中 194 例(97%),在安慰剂组 169 例早产中 161 例

(95%)]。在妊娠 32–36 周的获批给药间隔内接种疫苗的 3 期试验受试者中评估早产发生率时,疫苗组和安慰剂组的婴儿早产率为 4.2% 和 3.7%。在获批给药间隔内接种疫苗的受试者中,大多数早产发生在妊娠 36 周[在疫苗组 68 例早产中 49 例(72%),在安慰剂组 59 例早产中 35 例(59%)]。

孕妇接种的 RSVpreF 疫苗与获批用于 ≥60 岁成人的疫苗配方和剂量相同。在 ≥60 岁成人接种

RSVpreF 疫苗的临床试验中,20 255 名 ≥60 岁的试验用疫苗接种者在疫苗接种后 42 d 内报告了 3 例炎症性神经系统事件(2 例吉兰-巴雷综合征,包括 1 例米勒-费希尔综合征和 1 例未分化的运动-感觉多发性神经病变),而在安慰剂接种者中未观察到病例^[17]。在 2b 期或 3 期临床试验中,未报告孕妇出现吉兰-巴雷综合征或其他炎症性神经系统事件^[15]。

表 2 RSVpreF 疫苗 3 期临床试验的试验给药间隔和获批给药间隔内接种出现早产(妊娠不足 37 周)、低出生体重和新生儿黄疸结局的风险^a

结局	试验给药间隔接种组(妊娠 24–36 周) ^b				获批给药间隔接种组(妊娠 32–36 周) ^c			
	RSVpreF (N=3 568)		安慰剂 (N=3 558)		RSVpreF (N=1 628)		安慰剂 (N=1 604)	
	例数	发生率(%) (95%CI)	例数	发生率(%) (95%CI)	例数	发生率(%) (95%CI)	例数	发生率(%) (95%CI)
早产 ^d	202	5.7(4.9–6.5)	169	4.7(4.1–5.5)	68	4.2(3.3–5.3)	59	3.7(2.8–4.7)
低出生体重 ^e	181	5.1(4.4–5.8)	155	4.4(3.7–5.1)	67	4.1(3.2–5.2)	54	3.4(2.5–4.4)
新生儿黄疸	257	7.2(6.4–8.1)	240	6.7(5.9–7.6)	102	6.3(5.1–7.6)	107	6.7(5.5–8.0)

注:^a在疫苗组和安慰剂组之间无显著性差异。^b <https://www.fda.gov/media/168889/download?attachment>。^c 2023 年 8 月期间直接从申办方处获得数据。^d妊娠不足 37 周。^e低于 ≤2 500 g。

5 经济学评价

ACIP 评估了孕妇接种 RSVpreF 疫苗的合理性和资源分配的有效性。假设全年接种、每剂费用为 295 美元,则 RSVpreF 疫苗的社会增量成本效果比为每个质量调整生命年(QALY)节约 400 304 美元。假设美国大陆的大部分地区呈新型冠状病毒感染疫情前的典型 RSV 季节性流行,那么在 9 月至次年 1 月期间为孕妇接种 RSVpreF 疫苗的社会增量成本效果比为每个 QALY 节省 167 280 美元^[9]。

6 RSVpreF 疫苗在孕妇中的使用建议

2023 年 9 月 22 日,ACIP 和 CDC 建议采取季节性接种方式为妊娠 32 周+0 d 至 36 周+6 d 的孕妇接种 1 剂次 RSVpreF 疫苗,以预防<6 月龄婴儿发生 RSV 相关 LRTI(2023 年 9 月 22 日 ACIP 以 11:1 的投票赞成该建议)。这些建议将随着新证据的出现而更新。

6.1 临床指南 (1)季节性接种 RSVpreF 疫苗:在美国大陆大部分地区,孕妇应在 9 月至次年 1 月期间接种 RSVpreF 疫苗,以使婴儿在出生后正值 RSV 流行季的最初几个月内从母体中获得最高程度的保护。孕妇从 9 月(预计 RSV 流行季开始前 1–2 个月)至次年 1 月(预计 RSV 流行季结束前 2–3 个月)接种 RSVpreF 疫苗,将最大限度地提高成本效益和获益。在与美国大陆大多数地区存在 RSV 季节性差异的行政辖区(包括阿拉斯加、佛罗里达南部、关岛、夏威夷、波多黎各、美国附属太平洋群岛和美属维尔京群岛),保健医生应遵照当地关于孕妇

RSVpreF 疫苗接种时机的指导。这些行政辖区孕妇 RSVpreF 疫苗接种的时机可能不同,因为其 RSV 既往传播时间与美国其他地区不同;由于孕妇 RSVpreF 疫苗接种应在预期 RSV 流行季开始前 1–2 个月开始,并持续到预期 RSV 流行季结束前 2–3 个月,因此无法根据 RSV 传播的历年变化改变孕妇 RSVpreF 疫苗接种时间。因此,在美国大陆大部分地区,无论 RSV 每年流行情况如何,孕妇应在 9 月至次年 1 月进行 RSVpreF 疫苗接种。(2)与其他疫苗同时接种:根据 CDC《免疫接种通用最佳实践指南》,孕妇可以接种 RSVpreF 疫苗和其他推荐的疫苗,例如成人破伤风白喉百日咳联合疫苗(Tdap)、流感疫苗和新型冠状病毒疫苗,无需考虑接种时间间隔,包括在同一天在不同部位同时接种^[18]。(3)后续妊娠期的额外疫苗剂量:目前尚无数据表明首剂终生剂量对于后续妊娠所生婴儿的保护效果或后续妊娠期间接种额外剂量的安全性。仍需更多数据来确定是否需要在后续妊娠期间提供额外的季节性接种剂量。ACIP 可能会在获得数据后更新相关建议。

6.2 婴儿使用尼塞韦单抗和孕妇接种 RSVpreF 疫苗的最新临床指南 尼塞韦单抗是一种长效单克隆抗体产品,先前已发表过推荐建议^[3]。建议孕妇在妊娠 32–36 周期间接种 RSVpreF 疫苗,或者将尼塞韦单抗用于在第一个 RSV 流行季出生或即将进入第一个 RSV 流行季的<8 月龄婴儿,以预防婴儿 RSV 相关 LRTI,但大多数婴儿不需要同时采用两种

方法。孕妇保健医生应权衡接种 RSVpreF 疫苗和使用尼塞韦单抗的相对利弊,并在决定是为孕妇接种疫苗还是为婴儿使用尼塞韦单抗时考虑患者的偏好(表 3)^[19]。

表 3 孕妇接种 RSVpreF 疫苗和婴儿使用尼塞韦单抗预防婴儿 RSV 相关 LRTI 的相对利弊 (2023 年,美国)	
孕妇接种 RSVpreF 疫苗	婴儿使用尼塞韦单抗
利:(1)出生后立即提供保护;(2)可能对 F 蛋白的潜在突变具有更高抗性*	利:(1)抗体水平研究表明,其保护效果的减弱速度可能慢于孕妇接种 RSV 疫苗;(2)可确保直接获得抗体,而不是依赖胎盘转移;(3)无不良妊娠结局的风险;(4)在 2023–2024 年 RSV 流行季可有限供应
弊:(1)如果产生或从孕妇转移到婴儿的抗体较少,则保护效果可能下降(例如,孕妇免疫功能低下或婴儿在疫苗接种后不久出生);(2)存在早产和妊娠期高血压疾病的潜在风险	弊:需要为婴儿注射

注:* 孕妇接种 RSV 疫苗可产生多克隆免疫应答,预期应答对 RSV-F 蛋白中潜在突变的抗性比单克隆抗体产品更强。

尚无数据直接比较尼塞韦单抗和孕妇接种 RSVpreF 疫苗预防婴儿发生 RSV 相关 LRTI 的保护效果。婴儿通过母体接种疫苗获得的保护可能在 3 个月后减弱,正如在接种流感和新型冠状病毒疫苗的孕妇所生婴儿中观察到的那样^[16,20,21]。然而,在美国大陆大部分地区仅推荐在 9 月至次年 1 月为妊娠 32–36 周的孕妇接种 RSV 疫苗,因此接种疫苗的母亲的大多数婴儿将在 RSV 季节出生。在非 RSV 流行季(4–9 月)出生的大多数婴儿的母亲不会接种疫苗。因此 RSV 流行季开始时,如果这些婴儿不足 8 月龄,则推荐使用尼塞韦单抗。

孕妇接种疫苗后可能至少需要 14 d 才能在母体产生抗体并经胎盘转移,为婴儿提供保护^[16,22];因此,对于孕妇 RSVpreF 疫苗接种后 14 d 内出生的婴儿,推荐使用尼塞韦单抗。如果孕妇在妊娠 32 周(建议疫苗接种的最早时间)接种 RSVpreF 疫苗,婴儿最早可在妊娠 34 周出生受到保护。因此建议所有妊娠不足 34 周出生的婴儿使用尼塞韦单抗。

对于在第一个 RSV 流行季出生或即将进入第一个 RSV 流行季的<8 月龄婴儿,如果孕妇未接种 RSVpreF 疫苗或接种情况不明,或婴儿在孕妇接种疫苗后 14 d 内出生,则推荐使用尼塞韦单抗。出生前≥14 d 孕妇接种过 RSVpreF 疫苗的<8 月龄婴儿无需使用尼塞韦单抗,但在极少数情况下,根据保健医生的临床判断,接种过疫苗的母亲所生婴儿可能被考虑使用尼塞韦单抗。这些情况包括但不限于:可能对疫苗没有产生充分免疫应答(例如免疫功能受损者)或有与经胎盘抗体转移减少相关的疾病(例如人类免疫缺陷病毒感染者)的母亲所生婴儿^[23];可能经历过母体抗体丢失情况的婴儿(例如接受过心肺搭桥术或体外膜肺氧合)^[24];以及重度 RSV 疾病(例如血流动力学显著的先天性心脏病,或入住重症监护病房且出院时需要吸氧)风险显著增加的婴儿。

无论母亲是否接种 RSVpreF 疫苗,推荐重度 RSV 疾病风险增加且即将进入第二个 RSV 流行季的 8–19 月龄婴幼儿使用尼塞韦单抗^[3]。关于尼塞韦单抗给药时间、与其他疫苗联合接种、不良事件报告,以及对于重度 RSV 疾病风险增加和即将进入第二个 RSV 流行季的 8–19 月龄婴幼儿使用建议,之前已经发表并且保持不变^[3]。

6.3 注意事项和禁忌证 与所有疫苗一样,对于中度或重度急性疾病(伴或不伴发热)的患者,应推迟 RSV 疫苗接种(预防措施)。RSV 疫苗禁用于且不应用于对疫苗任何成分有严重过敏反应(例如速发过敏反应)的人群。

6.4 疫苗不良事件报告 如果发生疫苗接种后不良事件,应当通过疫苗不良事件报告系统(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)报告。鼓励报告任何有临床意义的不良事件,即使不确定是否由疫苗引起。有关如何向 VAERS 提交报告的信息可访问 <https://vaers.hhs.gov/index.html> 或致电 1–800–822–7967。

7 未来研究和评估优先事项

CDC 将通过 VAERS 和疫苗安全性数据链接(<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html>) 监测孕妇接种 RSVpreF 疫苗后发生的不良事件,包括早产、妊娠期高血压疾病和炎症性神经系统事件。还将通过 v-safe 监测 RSVpreF 疫苗接种后的反应和健康影响。根据 FDA 的上市后要求,疫苗制造商将进行上市后研究,以评估早产和妊娠期高血压疾病(包括先兆子痫)^[25]。

8 总结

尼塞韦单抗推荐用于婴儿以预防 RSV 相关 LRTI。2023 年 8 月,美国 FDA 批准 RSVpreF 疫苗用于妊娠 32–36 周的孕妇以预防<6 月龄婴儿的 RSV 相关 LRTI。2023 年 9 月 22 日美国 ACIP 和 CDC 推荐采用季节性接种方式(美国大陆大部分地区为 9 月

至次年1月)为妊娠32–36周的孕妇接种RSVpreF疫苗,以预防<6月龄婴儿发生RSV相关LRTI。CDC建议通过孕妇接种RSVpreF或婴儿使用尼塞韦单抗保护所有婴儿,以避免发生RSV相关LRTI。

参考文献:

- [1] Food and Drug Administration. FDA approves first vaccine for pregnant individuals to prevent RSV in infants[EB/OL]. (2023-08-21). <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>.
- [2] Food and Drug Administration. ABRYVO package insert[EB/OL]. (2023-06-01). <https://www.fda.gov/media/168889/download?attachment>.
- [3] JONES JM, FLEMING-DUTRA KE, PRILL MM, et al. Use of Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease among infants and young children; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72(34): 920-925.
- [4] GLEZEN WP, TABER LH, FRANK AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus[J]. *Am J Dis Child*, 1986, 140(6): 543-546.
- [5] ROSAS-SALAZAR C, CHIRKOVA T, GEBRETSADIK T, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study[J]. *Lancet*, 2023, 401(10389): 1669-1680.
- [6] SUH M, MOVVA N, JIANG X, et al. Respiratory syncytial virus is the leading cause of United States infant hospitalizations, 2009–2019: a study of the national (nationwide) inpatient sample[J]. *J Infect Dis*, 2022, 226 (Suppl 2): S154–163.
- [7] HALL CB, WEINBERG GA, BLUMKIN AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(2): 341-348.
- [8] LANGLEY GF, ANDERSON LJ. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30: 510-517.
- [9] FLEMING-DUTRA KE, CDC. Evidence to Recommendations Framework updates: Pfizer maternal RSVpreF vaccine. Presentation to Advisory Committee on Immunization Practices [EB/OL]. (2023-09-22). <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-22/06-Mat-Peds-Fleming-Dutra-508.pdf>.
- [10] HALL CB, WEINBERG GA, IWANE MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(6): 588-598.
- [11] MCLAUGHLIN JM, KHAN F, SCHMITT HJ, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalization rates among US infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(6): 1100-1111.
- [12] HANSEN CL, CHAVES SS, DEMONT C, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the US, 1999–2018 [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(2): e220527.
- [13] THOMPSON WW, SHAY DK, WEINTRAUB E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States[J]. *JAMA*, 2003, 289: 179-186.
- [14] HAMID S, WINN A, PARIKH R, et al. Seasonality of respiratory syncytial virus—United States, 2017–2023[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72(14): 355-361.
- [15] Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee FDA briefing document. Respiratory syncytial virus vaccine (proposed trade name: Abrysvo)[EB/OL]. (2023-05-18). <https://www.fda.gov/media/168185/download>.
- [16] KAMPMANN B, MADHI SA, MUNJAL I, et al. MATISSE Study Group. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388: 1451-1464.
- [17] MELGAR M, BRITTON A, ROPER LE, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023 [J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72(29): 793-801.
- [18] KROGER A, BAHTA L, LONG S, et al. General best practice guidelines for immunization. best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [EB/OL]. (2023-05-18). <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>.
- [19] JONES JM, CDC. Updated clinical considerations for use of both Nirsevimab and Pfizer RSVpreF, vaccine[EB/OL]. (2023-09-22). <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-202309-22/07-Mat-Peds-Jones-508.pdf>.
- [20] NUNES MC, MADHI SA. Prevention of influenza-related illness in young infants by maternal vaccination during pregnancy[J]. *F1000 Res*, 2018, 7: 122.
- [21] ZERBO O, RAY GT, FIREMAN B, et al. Maternal SARS-CoV-2 vaccination and infant protection against SARS-CoV-2 during the first six months of life[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 894.
- [22] CDC. Vaccines during and after pregnancy[EB/OL]. (2023-09-29). <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/vacc-during-after.html>.
- [23] PALMEIRA P, QUINELLO C, SILVEIRA-LESSA AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 985646.
- [24] FELTES FT, CABALKA KA, MEISSNER CH, et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease[J]. *J Pediatr*, 2003, 143: 532-540.
- [25] Food and Drug Administration. BLA approval letter[EB/OL]. (2023-08-21). <https://www.fda.gov/media/171492/download?attachment>.

(收稿日期:2024-02-02)