



中国热带医学
China Tropical Medicine
ISSN 1009-9727,CN 46-1064/R

《中国热带医学》网络首发论文

题目: WHO 登革热疫苗基本立场解读
作者: 殷大鹏, 盖相臻, 陈碧玉, 谢淑云
收稿日期: 2024-08-04
网络首发日期: 2024-10-12
引用格式: 殷大鹏, 盖相臻, 陈碧玉, 谢淑云. WHO 登革热疫苗基本立场解读[J/OL]. 中国热带医学. <https://link.cnki.net/urlid/46.1064.R.20241011.1227.002>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

WHO 登革热疫苗基本立场解读

殷大鹏^{1,2,3*}, 盖相臻^{1,2}, 陈碧玉^{1,2}, 谢淑云^{1,2}

1. 海南省疾病预防控制中心, 海南 海口 571129; 2. 海南省预防医学科学院, 海南 海口 571129;

3. 海南医科大学, 海南 海口 571199

摘要：2024 年 5 月世界卫生组织发布了关于登革热疫苗基本立场文件，重点关注了登革热疫苗(TAK-003)。文件中建议在登革热高强度传播地区将此疫苗纳入常规免疫计划，优先为 6~16 岁儿童接种疫苗，应在与登革热相关住院病例的高峰年龄发病前 1~2 年接种，采用 2 剂间隔至少 3 个月的疫苗接种方案。对于孕妇、哺乳期妇女、免疫功能低下者以及有症状的 HIV 感染者等特定人群，文件不推荐该疫苗接种。文件还指出，TAK-003 疫苗在血清阳性人群中表现出良好的安全性和有效性，但该疫苗可能不会对血清阴性疫苗接种者中的登革病毒(dengue virus, DENV)3 和 DENV4 提供保护，并且根据目前可用的数据，如果血清阴性的人接触 DENV3 和 DENV4，则不能排除发生严重登革热的潜在风险。此外，文件提到，会根据传播强度和接种年龄的不同而有所变化，但具体的成本效益需要在不同强度的传播环境中进行评估。目前尚无关于加强针使用的数据，因此不推荐接种加强针。最后，文件指出 TAK-003 疫苗与黄热疫苗、甲肝疫苗可同时接种，与人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗同时接种的研究正在进行，这为未来登革热疫苗的接种策略提供了更多可能性。

关键词：世界卫生组织；登革热疫苗；预防接种

中图分类号：R373 **文献标识码：**A

Interpretation of WHO's basic position on dengue vaccines

YIN Dapeng^{1,2,3}, GAI Xiangzhen^{1,2}, CHEN Biyu^{1,2}, XIE Shuyun^{1,2}

1. Hainan Provincial Center for Disease Control & Prevention, Haikou, Hainan 571129, China; 2. Hainan Provincial Academy of Preventive Medicine, Haikou, Hainan 571129, China; 3. Hainan Medical University, Haikou, Hainan 571199, China

Corresponding author: YIN Dapeng, E-mail: yindapeng@hainan.gov.cn

Abstract: In May 2024, the World Health Organization (WHO) issued a position paper on the dengue vaccines, focusing on the newly licensed TAK-003 vaccine. WHO recommends that this vaccine be included in routine immunization schedules in areas of high-intensity dengue transmission, targeting children aged 6–16 years 1–2 years before the peak age of onset of dengue-related hospitalized cases, using a vaccination regimen with a two-dose interval of at least 3 months. Due to limited safety data, the vaccine is not recommended for specific populations such as pregnant women, lactating women, immunocompromised individuals, and symptomatic HIV-infected persons. The document also notes that the TAK-003 vaccine shows good safety and effectiveness in seropositive persons, but may not confer protection against DENV3 and DENV4 in seronegative vaccine recipients. The potential risk of severe dengue cannot be ruled out if seronegative persons are exposed to DENV3 and DENV4 based on currently available data. Additionally, the document mentions that the cost-effectiveness of the TAK-003 vaccine may vary with transmission intensity and age at vaccination, necessitating evaluation in different transmission settings. Currently, there is no data on the use of booster doses, therefore a booster dose is not recommended. Finally, the document notes that the TAK-003 vaccine can be given concurrently with yellow fever and hepatitis A vaccines, and that studies of concurrent vaccination with HPV vaccine are ongoing, which opens up more possibilities for future dengue vaccination strategies.

Keywords: WHO; dengue vaccine; vaccination

2024 年 5 月世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布了登革热疫苗立场文件(WHO position paper on dengue vaccines– May 2024)^[1], 阐述了

WHO 关于登革热疫苗推荐地区、目标人群、接种程序、特殊人群、旅行人群、疫苗安全性与有效性、成本效益、加强免疫及同时接种等关键信息的基本立场。

基金项目：北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金重点研究专题(No. L202008)

作者简介：殷大鹏(1972—)，男，博士，研究员，研究方向：疫情形势研判和传播规律、疫苗免疫策略和上市后评价。

***通信作者：**殷大鹏, E-mail: yindapeng@hainan.gov.cn

此前,WHO曾在2016年发布并于2018年更新了立场文件,阐述了对首个获得上市许可的登革热疫苗CYD-TDV(即赛诺菲公司的Dengvaxia)的立场。而本文件则重点关注了第2个获得上市许可的登革热疫苗TAK-003(即武田药品的Qdenga),以及世界卫生组织关于其使用的立场。本文将对该文件的核心内容进行解读,旨在为我国卫生政策、疫苗生产企业和公共卫生专家提供参考。

1 文件背景

登革热是一种由登革病毒引起的蚊虫传播传染病,主要通过埃及伊蚊和白纹伊蚊传播。随着城市化进程加速、人口流动增加以及气候变化的影响,登革热的发病率在全球范围内呈现上升趋势。目前,已有2种获得许可的登革热疫苗:CYD-TDV和TAK-003。TAK-003疫苗作为新型四价登革病毒减毒活疫苗,在高强度传播地区显示出良好的保护效果。

2 WHO关于接种登革热疫苗的立场

文件详细阐述了WHO关于登革热疫苗使用的立场,包括推荐地区、目标人群、接种计划、特殊人群接种建议、旅行人群接种建议等方面。具体内容包括:

2.1 推荐地区 文件明确指出,在登革热高强度传播地区,推荐将TAK-003疫苗纳入常规免疫计划(routine immunization programmes)。这些地区通常具有较高的血清阳性率,且登革热相关住院病例的平均年龄较低。因此,该疫苗的应用能够带来显著的公共卫生效益。

2.2 目标人群 登革热相关住院的平均年龄峰值<16岁可被视为登革热高传播的指标。在高流行区域,考虑到高年龄组人群通常已感染,而6岁以下儿童接种效果不理想,因此优先为6~16岁儿童接种疫苗;在低流行区域,则根据实际需要进行接种,无需执行常规免疫程序。并且为了预防登革热相关住院病例,应在登革热相关住院病例的高峰年龄发病前1~2年开始接种该疫苗,这种接种策略目的是巩固抗体的效果,削平病例住院高峰,有利于减少登革热引起的住院病例。

2.3 接种程序 文件推荐采用2剂接种方案,2剂之间间隔至少3个月。这一接种程序经过临床试验确定,能够确保疫苗达到最佳免疫效果。同时,文件强调不建议缩短接种间隔或增加加强针的使用,以规避可能的安全风险和免疫干扰。

2.4 特殊人群接种建议 文件针对特殊人群提出了详细的接种建议。对于孕妇、哺乳期妇女、免疫功能低下者以及有症状的HIV感染者,不推荐接种TAK-003疫苗,以避免潜在的安全风险。

2.5 旅行人群接种建议 对于计划前往登革热流行地区的旅行者,文件建议接种TAK-003疫苗。特别是那些已感染过登革病毒的血清阳性旅行者,接种疫苗有助于预防二次感染,并降低患重症登革热的风险。在获得更多关于疗效及安全性特征的数据之前,WHO建议旅行者接种的最低年龄6岁,最高年龄60岁。

3 WHO对登革热疫苗的评估与立场

3.1 疫苗安全性与有效性 从对TAK-003疫苗与CYD-TDV疫苗的对比分析中,可以更清晰地了解2种疫苗的特点和优势,为各国选择合适的疫苗提供参考。

3.1.1 CYD-TDV的安全性及有效性 在临床试验中,CYD-TDV对过去感染过登革病毒的人(血清阳性个体)有效且安全。然而,对于疫苗接种后才首次自然感染登革病毒的人(血清阴性个体),该疫苗可能会增加其患严重登革热的风险。尽管如此,CYD-TDV疫苗在6~8岁血清阳性儿童中,对于预防出现症状的登革热、需住院治疗的登革热和严重登革热展现出了高效力。但由于接种该疫苗前需要进行筛查,这大大限制了CYD-TDV在国家免疫规划中的应用。

3.1.2 TAK-003的安全性及有效性 在临床试验期间,受试者在接种TAK-003疫苗后表现出良好的耐受性,疫苗相关的不良事件多为轻型,且未观察到过敏反应的病例。具体而言,常见的与TAK-003疫苗相关的不良事件包括注射部位瘙痒(0.7%)、瘀伤(0.6%)和发热(0.2%)。值得注意的是,TAK-003组中严重不良事件的总发生率低于安慰剂组。针对病毒的血清型和受试者基线血清状态进行了安全性研究。结果显示,接种第1剂疫苗57个月后,该疫苗对登革病毒(dengue virus, DENV)1和DENV2引起的登革热显示出了保护效力,但在DENV3和DENV4引起的登革热中,血清阴性受试者的疫苗效力为负。此外,血清阴性接种者出现了多例由DENV3引起的严重登革热和登革热出血热,尽管病例增多,但差异没有统计学意义。由于DENV4感染数量有限,其风险亦不能完全排除。因此,疫苗在血清阴性人群中的效果尚需进一步研究。

3.2 成本效益 成本效益分析的关键因素主要包括传播强度、疫苗接种年龄以及疫苗的价格。在引入常规疫苗接种10年后的评估结果中,TAK-003疫苗的成本效益预估会受到传播强度和疫苗接种年龄差异的影响而有所变化。

3.2.1 高传播地区 从社会角度来看,若要实现成本效益,在高传播环境下,为每个人全程接种TAK-003

疫苗的成本应控制在一定范围内。具体来说,基于巴西(或其他类似的中等收入拉丁美洲国家)的成本情况,这一成本应控制在 10~15 美元;而对于菲律宾(或其他类似的中低收入东南亚国家)来说,每人全程接种疫苗的成本则应更低,需控制在 5~10 美元。

3.2.2 接种年龄与接种人数 由于 TAK-003 对血清抗体阳性者保护效果好,所以其效益与地区人群血清抗体阳性率有关;同一地区中不同年龄人群曾感染过登革病毒的概率不同,即血清抗体阳性率不同,所以也与年龄有关。

预防登革热患病所需的疫苗接种人数:如果人群的血清阳性率为 50%,并且人们在 11 岁时接种疫苗,为预防 1 例登革热症状病例,需要接种 3 个人;而如果血清阳性率仅为 10%,并且人们在 4 岁时接种疫苗,为预防 1 例登革热症状病例,需要接种 16 个人。

预防住院病例所需的疫苗接种人数:在人群血清阳性率为 50% 且接种年龄为 11 岁的情况下,为预防 1 例住院病例,需要接种 10 个人;而在人群血清阳性率为 10% 且接种年龄为 4 岁的情况下,为预防 1 例住院病例,需要接种多达 74 人。

3.3 加强免疫 在为期 5 年的临床试验期间, TAK-003 疫苗对登革热展现出了显著的总体保护效力,但也观察到疫苗效力出现了一定程度的下降。特别是在针对某些血清型(如 DENV3 和 DENV4)以及血清阴性人群中,疫苗效力的波动更为明显。这种效力的下降提示,在未来可能需要额外的免疫刺激来维持疫苗的保护作用。然而,目前关于 TAK-003 疫苗加强免疫的具体效果和最佳接种时间的数据非常有限,因此

需要进一步的研究填补这一空白。

3.4 同时接种 关于 TAK-003 疫苗与其他常用疫苗同时接种的安全性和有效性评估。现有证据表明, TAK-003 与黄热疫苗和甲型肝炎疫苗的同时接种是可行的。在非地方性黄热病和甲型肝炎疫苗接种国家进行的研究结果显示,与单独接种相比,同时接种并未对疫苗的中和抗体反应产生显著影响。这为 TAK-003 与其他疫苗同时接种的可行性提供了初步的证据支持。

除了黄热疫苗和甲型肝炎疫苗外,文件还提到评估 TAK-003 与人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗共同接种的研究正在进行。此外,根据其他疫苗同时接种的研究中可以合理推断, TAK-003 疫苗可能也适用于与其他灭活疫苗、亚单位疫苗或 mRNA 疫苗进行同时接种。然而,对于与活疫苗的同时接种,由于需要更多数据来评估其安全性和免疫原性,因此目前不推荐 TAK-003 疫苗与活疫苗同时使用。

伦理审查与知情同意 本研究不涉及医学伦理批准及患者的知情同意

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. WHO position paper on dengue vaccines-May 2024[J/OL]. WER, 2024, 18(5): 203-224. [2024-06-19]. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376641/WER9918-eng-fre.pdf?sequence=1>.

收稿日期:2024-08-04 编辑:黄艳