

· 论 著 ·

EV71 疫苗疑似预防接种异常反应监测结果

潘雪娇¹, 符剑¹, 沈灵智¹, 吕华坤¹, 肖艳慧², 陈海平², 石焯雯²

1.浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051; 2.中国生物技术股份有限公司

摘要: **目的** 分析6月龄~3岁儿童接种武汉生物制品研究所肠道病毒71型灭活疫苗(EV71疫苗)的疑似预防接种异常反应(AEFI)发生情况,评价该疫苗的安全性。**方法** 按照《全国疑似预防接种异常反应监测方案》要求,采用主动监测和被动监测相结合的方式收集浙江省2017年9月—2018年10月接种EV71疫苗的6月龄~3岁儿童AEFI报告病例资料,采用描述流行病学方法分析人群特征、地区分布、接种剂次及接种后发生AEFI相关情况。**结果** 监测接种儿童107 503人,其中主动监测27 173人,被动监测80 330人。接种EV71疫苗后发生AEFI 288例,AEFI报告发生率为267.90/10万人;其中一般反应266例,报告发生率为247.43/10万剂;异常反应14例,报告发生率为13.02/10万剂;偶合症8例,报告发生率为7.44/10万剂;无严重AEFI病例。288例AEFI病例中,被动监测145例,报告发生率为180.51/10万剂;主动监测143例,报告发生率为526.26/10万剂。男童150例,女童138例,男女比为1.09:1。浙江省各市均有AEFI病例报告,报告病例数居前三位的是金华市、台州市和杭州市,占全省报告病例数的50.69%。接种第1剂次后发生AEFI 202例,占70.14%;AEFI在接种日发生163例,占56.60%。266例一般反应主要表现为发热、红肿和硬结;14例异常反应临床损害均较轻,其中8例为过敏性皮疹,未发现其他严重异常反应。**结论** 6月龄~3岁儿童接种该疫苗后AEFI报告发生率为267.90/10万剂,无严重AEFI病例,该EV71疫苗安全性良好。

关键词: EV71疫苗;疑似预防接种异常反应;监测;疫苗安全性

中图分类号: R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2019) 11-1097-04

Surveillance results of adverse events following immunization of enterovirus 71 inactivated vaccine

PAN Xue-jiao*, FU Jian, SHEN Ling-zhi, LYU Hua-kun, XIAO Yan-hui, CHEN Hai-ping, SHI Xuan-wen

**Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China*

Abstract: Objective To evaluate the safety of enterovirus 71 (EV71) inactivated vaccines produced by Wuhan Institute of Bio Products through learning the incidence of adverse events following immunization (AEFI) in children aged 6 months to 3 years old after vaccination. **Methods** According to the national requirement for vaccine safety monitoring program, data of AEFI cases after inoculated EV71 vaccines from September 2017 to October 2018 in Zhejiang Province was collected by combining active and passive monitoring. Demographic characteristics, space distribution, dose and incidence of AEFI were analyzed. **Results** A total of 107 503 children were included in this study, of which 27 173 were actively monitored and 80 330 were passively monitored. The monitoring results showed that 288 cases of AEFI occurred after inoculated EV71 vaccines, the reported incidence rate was 267.90/100 000. Of 288 cases, 266 cases had common reactions (247.43/100 000), 14 cases had abnormal reactions (13.02/100 000) and 8 cases had complications (7.44/100 000); 145 cases were passively monitored (180.51/100 000) and 143 cases were actively monitored (526.26/100 000); 150 cases were males and 138 cases were females, with the males to females ratio of 1.09 : 1. The AEFI of EV71 vaccines were reported in all the cities of Zhejiang Province, with Jinhua, Taizhou and Hangzhou ranking the top three and accounting for 50.69% of all the reported cases. About 202 cases of AEFI (70.14%) occurred after the first dose of EV71 vaccines, and 163 cases (56.60%) occurred on the day of inoculation. Most of common

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.11.004

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目 (2019KY053)

作者简介: 潘雪娇, 硕士, 主管医师, 主要从事疫苗接种及安全性研究

工作

通信作者: 符剑, E-mail: jfu@cdc.zj.cn

reactions were fever, swelling and sclerosis. The harm of the reported abnormal reactions was mild, with 8 cases of anaphylactic rash and no other serious abnormal reactions were found. **Conclusion** The reported incidence rate of AEFI of the domestic EV71 vaccine in children aged from 6 months to 3 years is 267.90/100 000, without serious abnormal reactions, suggesting that the EV71 vaccine is safe.

Key words: Enterovirus 71 inactivated vaccine; Adverse events following immunization; Surveillance; Vaccine safety

手足口病是由多种肠道病毒引起的一种常见传染病。2017年全国共报告手足口病病例1 929 550例,报告发病数位居全国法定传染病首位^[1],发病多集中于5岁以下儿童。肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)是引起婴幼儿手足口病的主要病原体之一,2008—2015年浙江省手足口病病例中EV71占37.36%^[2]。临床试验研究显示, EV71疫苗具有良好的安全性和保护效果,对EV71引起的手足口病保护率达90%以上^[3-5]。2017年9月浙江省在适龄儿童中开展EV71灭活疫苗(Vero细胞)接种工作,为了评价该EV71疫苗的安全性,收集浙江省2017年9月—2018年10月接种EV71疫苗的适龄儿童疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)报告资料,分析该疫苗接种后的AEFI发生情况。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集浙江省于2017年9月—2018年10月接种EV71疫苗一年后发生AEFI且通过全国AEFI监测系统报告的病例资料。接种剂次数来源于浙江省预防接种信息管理系统。适龄接种对象为6月龄~3岁的EV71易感儿童。

1.2 方法

1.2.1 接种疫苗 武汉生物制品研究所有限责任公司(武汉生物所)生产的EV71灭活疫苗(Vero细胞),肌肉注射,每人/次接种剂量为0.5 mL,含EV71灭活疫苗中和抗体效价不低于3.0 EU,疫苗批号:201703004、201703007、201703008、201703009、201703018、201703032、201704010、201704011、201704012、201704013、201705004、201705014、201705016、201705017、201707031、201707032、201707034、201707035、201712037、201712039、201712075、201801004、201801008。

1.2.2 监测方法 在浙江省11个市开展AEFI监测。以被动监测为主,主动监测为辅的方法收集资料。被动监测是指受种者主动向接种门诊或疾病预防控制中心(疾控中心)报告AEFI,所有搜集到的个案填写个案报告卡,需要调查的个案开展现场调查并填写个

案调查表,信息上报中国AEFI监测系统;主动监测是指调查人员在疫苗接种后30 min、第3 d和第30 d通过电话和面访等形式主动收集。采用描述流行病学方法分析人群分布,地区分布,接种剂次及接种后发生AEFI、临床诊断和预后情况。

1.2.3 相关定义 参照《全国疑似预防接种异常反应监测方案》^[6]定义, AEFI是指接种疫苗后发生的,怀疑与疫苗有关的反应或者事件,能较为客观、科学地反映疫苗的安全性。报告的病例除明确诊断的一般反应外,均需要经过县级疾控中心组织专家调查诊断。AEFI按发生原因分为以下5类:不良反应(包括一般反应、异常反应)、疫苗质量事故、接种事故、偶合症和心因性反应^[6]。严重AEFI是指能导致死亡、危及生命、导致永久或显著伤残或器官功能损伤的AEFI。AEFI报告发生率(1/10万)=(AEFI报告数/接种剂次数)×10万剂。

1.3 统计分析 采用Excel 2013软件整理数据。定量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述;定性资料采用相对数描述,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 接种EV71疫苗后AEFI发生情况 监测儿童107 503人,主动监测27 173人,被动监测80 330人。接种EV71疫苗后发生AEFI 288例, AEFI报告发生率为267.90/10万剂,其中一般反应266例,报告发生率为247.43/10万剂;异常反应14例,报告发生率为13.02/10万剂;偶合症8例,报告发生率为7.44/10万剂;无严重AEFI病例。

2.2 AEFI监测结果分析 288例AEFI病例中,被动监测145例,报告发生率为180.51/10万剂,其中一般反应131例,报告发生率为163.08/10万剂;异常反应9例,报告发生率为11.20/10万剂。主动监测143例,报告发生率为526.26/10万剂,其中一般反应135例,报告发生率为496.82/10万剂;异常反应5例,报告发生率为18.40/10万剂。主动监测的AEFI报告发生率高于被动监测($\chi^2=168.949$, $P < 0.001$)。

2.3 人群分布 288例AEFI病例中,男童150例,女童138例,男女性别比为1.09:1。年龄最大为54月龄,最小为7月龄,平均(23.50±12.02)月龄。≤12月龄109例,占37.85%;13~24月龄145例,占50.35%;≥25月龄34例,占11.80%。

2.4 地区分布 浙江省11个市均有AEFI病例报告,其中金华市63例、台州市44例、杭州市39例,报告病例数占全省的50.69%。不同地区报告发生率差异较大,在1.86/10万剂~58.60/10万剂之间。不同地区AEFI报告发生率差异有统计学意义($\chi^2=120.633, P<0.001$)。不同地区一般反应、异常反应报告发生率比较,差异均有统计学意义(一般反应: $\chi^2=138.666, P<0.001$;异常反应:Fisher确切概率法, $P=0.026$);不同地区EV71疫苗偶合症报告发生率比较,差异无统计学意义(Fisher确切概率法, $P=0.426$)。见表1。

表1 EV71疫苗AEFI报告发生率($n=107\ 503$)

| 地区 | 一般反应 | | 异常反应 | | 偶合症 | | 合计 | |
|----|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|
| | 报告例数 | 发生率(1/10万剂) | 报告例数 | 发生率(1/10万剂) | 报告例数 | 发生率(1/10万剂) | 报告例数 | 发生率(1/10万剂) |
| 杭州 | 38 | 35.35 | 0 | 0 | 1 | 0.93 | 39 | 36.28 |
| 宁波 | 29 | 26.98 | 0 | 0 | 0 | 0 | 29 | 26.98 |
| 温州 | 32 | 29.77 | 0 | 0 | 3 | 2.79 | 35 | 32.56 |
| 嘉兴 | 9 | 8.37 | 2 | 1.86 | 0 | 0 | 11 | 10.23 |
| 湖州 | 11 | 10.23 | 2 | 1.86 | 1 | 0.93 | 14 | 13.02 |
| 绍兴 | 26 | 24.19 | 5 | 4.65 | 1 | 0.93 | 32 | 29.77 |
| 金华 | 62 | 57.67 | 0 | 0 | 1 | 0.93 | 63 | 58.60 |
| 衢州 | 7 | 6.51 | 1 | 0.93 | 0 | 0 | 8 | 7.44 |
| 舟山 | 2 | 1.86 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1.86 |
| 台州 | 40 | 37.21 | 3 | 2.79 | 1 | 0.93 | 44 | 40.93 |
| 丽水 | 10 | 9.30 | 1 | 0.93 | 0 | 0 | 11 | 10.23 |
| 合计 | 266 | 247.43 | 14 | 13.02 | 8 | 7.44 | 288 | 267.90 |

2.5 接种剂次及接种后发生AEFI情况 接种第1剂次后发生AEFI 202例,占70.14%;接种第2剂次后发生AEFI 86例,占29.86%。AEFI在接种日发生163例,占56.60%;接种后1~3d发生110例,占38.19%;接种后4~7d发生10例,占3.47%;接种后≥8d发生5例,占1.74%。

2.6 不良反应的临床诊断情况 266例一般反应中,发热238例,报告发生率为221.39/10万剂,其中腋温≥38.6℃167例,≥40.0℃14例;接种部位局部

红肿7例,报告发生率为6.51/10万剂,其中红肿直径>2.5cm 2例;局部硬结3例,报告发生率为2.79/10万剂,其中硬结直径>2.5cm 1例;哭闹50例、食欲不振36例、腹痛腹泻20例、呕吐18例、乏力16例、皮疹瘙痒13例、恶心6例、嗜睡4例、咽部红肿3例。14例异常反应中,过敏性皮疹8例,报告发生率为7.44/10万剂;荨麻疹4例,报告发生率为3.72/10万剂;斑丘疹2例,报告发生率为1.86/10万剂。异常反应由疾控中心判定9例,由县(区)级调查诊断专家组判定5例。8例偶合症中,由疾控中心判定6例,由县区级调查诊断专家组判定2例;偶合症的主要临床诊断为手足口病4例,疱疹性咽峡炎2例,上呼吸道感染、感染性腹泻各1例。

2.7 预后 截至2018年11月,随访288例AEFI病例,疫苗接种30d后痊愈215例,占74.65%;好转57例,占19.79%;治疗后痊愈5例,占1.74%;失访11例(均为一般反应)。

3 讨论

本研究结果显示,武汉生物制品研究所EV71疫苗AEFI报告发生率为267.90/10万剂,低于白云骅等^[7]报道的结果及EV71疫苗Ⅲ期临床试验总不良事件发生率54.5%^[3],高于广西省(3.67/10万剂)^[8]和江苏省(7.89/10万剂)^[9],可能与监测方式不同有关。监测期间未发现严重异常反应、死亡或后遗症病例。主动监测的AEFI报告发生率高于被动监测,提示主动监测的敏感性高于被动监测^[10],能更客观、及时、完整地获得疫苗接种后的AEFI信息^[11],适合新疫苗上市后短期内安全性评价^[12]。

浙江省11个市AEFI报告发生率差异有统计学意义,可能与当地对新疫苗的推广接受程度及AEFI监测工作,尤其是主动监测工作开展情况有关。70.14%的AEFI发生在接种第1剂次后,可能与免疫月龄,家长在接种第一剂次时较为关注,接种第1剂次发生反应后拒绝接种第2剂次以及第2剂次脱落率较高有关^[13-14]。56.60%的AEFI发生在接种日,与其他疫苗类似^[15],提示应告知家长重视儿童接种疫苗后24h内的观察照料。临床诊断以一般反应为主,异常反应中以皮疹类反应为主,病例转归中大部分为痊愈或好转,无后遗症病例,也未发现严重及死亡病例,提示该EV71疫苗安全性良好。

本研究由于观察时间及观察样本量所限,未发现是否存在季节性分布和罕见异常反应,监测敏感性较

(下转第1104页)