

全球肺炎链球菌结合疫苗应用进展和对我国的启示

一、肺炎链球菌和肺炎疫苗

肺炎 (Pneumonia) 是在世界范围内广泛存在的感染性疾病, 按病因分类可分为细菌、病毒、支原体、真菌等。其中 5 岁以下儿童因肺炎死亡的病因中, 肺炎链球菌排名第一, 占比约为 58%。但它仍往往被大众忽视, 因此也被称为“被遗忘的杀手”。

肺炎链球菌肺炎 (Pneumococcal pneumonia) 是由肺炎链球菌 (或称肺炎球菌) 所引起的, 可导致严重疾病负担和社会危害的肺炎疾病。根据《肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2020 版)》, 肺炎球菌性疾病是全球严重的公共卫生问题之一, 也是导致中国儿童及成年人发病和死亡的重要病因。据《柳叶刀》杂志 (Lancet) 的一项全球健康研究, 2015 年全球死于肺炎球菌感染的 5 岁以下儿童约为 31.8 万名, 且发展中国家和地区的发病率和死亡率高于发达国家和地区, 大多数死亡发生在非洲和东南亚地区。

肺炎球菌也是引起中国婴幼儿和老年人发病和死亡的重要病因。全球 5 岁以下儿童肺炎球菌性疾病病例数最高的 10 个国家全部位于非洲和亚洲, 占全球总病例数的 66%, 而中国位列第二, 占全球总病例的 12%, 大约每 1 个小时就有一名中国 5 岁以下儿童因肺炎球菌感染而夭折。2022 年初, 北京大学研究人员发表在《柳叶刀-区域健康》杂志 (Lancet Regional Health Western Pacific) 上的一项研究表明, 2017 年, 我国 5 岁以下儿童因肺炎球菌感染导致重症共约 218200 例、死亡约 8000 例。肺炎球菌相关疾病整体发病率和死亡率在过去的 10 年里均有显著下降。但是即使如此, 我国肺炎球菌的疾病负担情况仍然不容小觑。肺炎球菌其实也是导致老年人罹患肺炎最常见的细菌之一, 但我国老年人的肺炎球菌肺炎疾病负担尚不明确。

肺炎球菌不仅会引发肺炎, 严重的还会引起脑膜炎、菌血症等严重的侵袭性疾病。因此, 世界卫生组织 (WHO) 将肺炎球菌疾病列为需“极高度优先”使用疫苗预防的疾病。临床上, 肺炎球菌性疾病的治疗用药以抗生素为主, 由于抗生素的广泛应用, 肺炎球菌的耐药性问题日益严重。因此, 采用肺炎球菌疫苗预防肺炎球菌性疾病并减少细菌耐药性, 尤为必要和迫切。

肺炎球菌结合疫苗 (Pneumococcal conjugate vaccine, PCV) 是预防肺炎球菌感染最有效和最具有经济性的手段之一。据相关临床报道, PCV 疫苗预防疫苗覆盖血清型的病原所致侵袭性疾病的 3 剂次效力高达 80%。并且, 真实世界研究也发现肺炎球菌结合疫苗应用可显著降低婴幼儿 (包括接种和未接种者) 疾病的发病率。另外, 13 价肺炎球菌疫苗 (PCV13) 降低相关疾病发生率的效果要优于 7 价肺炎球菌疫苗 (PCV7)。《柳叶刀》杂志发表的一项研究结果显示, 全球范围内儿童接种 PCV13 疫苗每年可避免 39.9 万儿童死亡和 5460 万次疾病病例。全球范围内能够节省 58.3 亿美元的相关成本。

二、国际肺炎链球菌疫苗成功经验

从 2009 年第一个世界肺炎日起, 全球疫苗联盟 (The Vaccine Alliance, GAVI) 的肺炎球菌疫苗预先市场承诺计划 (Pneumococcal Advance Market Commitment) 就开始实施。截止到 2020 年, 已经有 63 个中低收入国家通过得到 GAVI 的资助将极低价格的 PCV 疫苗纳入到当地的免疫规划中。已经有超过 2 亿名儿童在 GAVI 的资助下完成了 PCV 疫苗的接种, GAVI 国家的 PCV 疫苗接种率到达了 51%, 且接种率还在持续增长。根据 GAVI 的 2020 年 PCV 预先市场承诺计划年度报告显示, 有超过 57 万名儿童因 GAVI 提供的 PCV 疫苗而避免死亡。

美国是世界上第一个使用 PCV 疫苗的国家。美国在 2000 年开始为儿童接种 PCV 疫苗。一项美国研究人员通过分析 1997 年至 2019 年累计 20 多年的监测数据和建模分析研究表明, 仅在美国, 过去的 20 多年里 PCV 疫苗就有效减少了超过 282,000 例肺炎球菌相关疾病病例。肺炎球菌侵袭性病例数从 1997 年的 15707 例下降了 91%, 到 2019 年, 每年仅有大约 1382 人次的肺炎球菌侵袭性病例。

从 2017 年开始, 印度尼西亚卫生部就开始分阶段实施通过提供 PCV 疫苗来保护所有印度尼西亚儿童免受肺炎威胁的行动计划。2022 年, 所有印度尼西亚儿童无一例外都将受益于 PCV 疫苗的保护。据报道, 印度尼西亚政府承诺在全国范围内广泛使用 PCV 疫苗这一计划, 将每年可以减少多达 50 万例肺炎病例, 并防止约 10,000 名印度尼西亚儿童死亡。

三、国内肺炎链球菌疫苗接种现状

早在 2010 年, 肺炎球菌结合疫苗就在我国批准上市。但由于肺炎球菌结合疫苗在国内目前仍为非免疫规划疫苗, 即由儿童家长自愿自费接种。国内 PCV 疫苗自费接种价格高昂, 接种率一直不高。国内研究显示, 2017 年国内 PCV 疫苗的 3 剂次全程接种率大概在 1.3% 左右, 并且地区之间的差异十分明显。例如, 上海的 PCV 疫苗全程接种率可以高达 10% 以上, 而西部地区如甘肃和贵州, PCV 疫苗全程接种率则不足 1%。与全球平均 48% 的 PCV 疫苗全程接种率差距十分明显。

值得称赞的是, 中国是第一个除美国之外掌握自主研发和生产 13 价肺炎球菌疫苗的国家。2019 年 12 月 30 日, 国家药品监督管理局批准首个国产 PCV13 疫苗上市, 该疫苗也是全球第二个 PCV13 产品, 打破了进口 PCV 疫苗的长期垄断。2021 年 12 月 4 日, 第二款国产 PCV13 也获批上市, 为老百姓带来更为多样化选择。

肺炎球菌疾病往往高发于居住条件差, 受教育机会少和社会经济地位低的人群中。但由于 PCV 疫

苗的高昂价格和医疗卫生资源匮乏, 在很多情况下, 越是低资源地区和农村家庭的儿童越无法获得 PCV 疫苗的接种服务, 进而导致这些儿童更容易罹患肺炎球菌疾病, 甚至造成儿童死亡。PCV 疫苗的可及凸显了低资源地区和脆弱人群的健康不公平问题。儿童往往会因为出生在哪里, 而被决定是否可以得到肺炎球菌疫苗的保护。

近年来, 国内多地开展为儿童免费接种 1 剂次国产 PCV13 疫苗, 2021 年山东省潍坊市、寿光市, 2022 年山西省长治市潞州区。PCV13 疫苗 1 剂次免费接种, 受到了当地人民群众的欢迎, 取得了非常好的效果, 其他地区也正在开展相关研究和准备工作, 争取为更多的适龄儿童提供保护, 降低肺炎球菌疾病负担和经济负担。同时, 免费接种 1 剂次 PCV13 价疫苗, 也带动了当地人民群众接种剩余 3 剂次疫苗的积极性和肺炎球菌疫苗全程 4 剂次接种将进一步提高疫苗保护效力, 推进政府和人民群众多方共同为疾病预防和计划免疫贡献力量。

此外, 目前 PCV 疫苗尚未有 65 岁以上老年人群的上市许可, 老年人仅能接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (Pneumococcal polysaccharide vaccine, PPSV) 来抵御肺炎疾病的侵袭。这还需要我们国内进行大型的人群临床试验来证实 PCV13 疫苗在国内老年人群中的有效性, 安全性和经济性, 任重而道远。

四、未来前进的方向

借鉴国际社会的成功经验, 我国可以考虑学习全球疫苗联盟的肺炎球菌疫苗预先市场承诺计划, 选择多厂家集中采购以量换价, 推进保险、地方财政等多元化支付方式, 逐步推动各个地区先后将 PCV 疫苗纳入当地的免疫规划中, 最终实现 PCV 疫苗纳入全国免疫规划, 所有 5 岁以下儿童免费接种的目标。对于 65 岁以上的老年人, 我国还需要更多高质量的循证医学证据, 为老年人接种 PCV 疫苗的免疫策略提供支持。

(张海军、方海)

《卫生发展瞭望》是北京大学中国卫生发展研究中心根据研究成果、系统综述、会议讨论、国际交流等获得的信息, 每期针对一个卫生发展领域热点问题, 发表研究发现、观点和政策讨论。