

鸡蛋过敏的儿童接种流感减毒活疫苗

在获得新的令人信服的安全性新证据后,应改变政策
并允许接种疫苗

Live attenuated influenza vaccine for children with egg allergy

Policies should change to allow vaccination, after compelling new evidence of safety

来源:BMJ 2015;351:h6656 doi: 10.1136/bmj.h6656

流感疫苗是由鸡蛋衍生而来的,而且一直禁用于鸡蛋过敏人群。它含有低残留水平的鸡蛋卵清蛋白,对于鸡蛋过敏的人群,理论上有发生过敏反应的风险¹。然而,没有研究表明残留的卵清蛋白含量能导致不良事件(包括过敏反应相关的发病率和病死率),以及对鸡蛋过敏的接种者或鸡蛋过敏人群接种疫苗的风险高于一般人群²。众多变态反应专家通过疫苗的皮肤过敏试验、疫苗脱敏剂来降低疫苗中卵清蛋白浓度(<1.2 μg/ml)来规避接种风险。但是每年政府机构和疫苗制造商依旧将其作为接种时的禁忌^{2,3}。

由于该禁忌证而导致的感染风险是巨大的。从1976—2006年,流感感染造成了49 000人死亡,在美国,每年有294 128人因流感而住院(包括21 156名5岁以下儿童)^{4,5}。鸡蛋过敏影响了约2%~6%儿童。三分之一对鸡蛋过敏的儿童有哮喘,使得对鸡蛋过敏的儿童没有得到疫苗的保护,成为高风险流感相关并发症的易感人群^{6,7}。

2012年,经多次研究显示注射型流感疫苗对于鸡蛋过敏的接种者是安全的,美国疾病控制和预防中心(CDC)对其接种禁忌进行了修正。现在CDC建议那些对鸡蛋轻度过敏的人群可以接种注射型流感病毒疫苗,而那些对鸡蛋严重过敏人群在接种疫苗前需咨询变态反应专家⁸。尽管流感疫苗中仅含有最低浓度的卵清

蛋白(<0.2 μg/ml),但由于缺乏安全性证据,鸡蛋过敏仍然是流感减毒活疫苗的接种禁忌证⁹。对于幼儿,鼻内接种流感减毒活疫苗比血管内注射是更好的选择⁹。没有证据表明,减毒活流感疫苗增加鸡蛋过敏者的过敏反应风险,但研究有限,并且安全性数据不足。

在一篇相关文章中,Turner和他的同事填补了这一重要空白(doi:10.1136/bmj.h6291)¹⁰。779名对鸡蛋过敏的儿童在接种流感减毒活疫苗后是安全的,包括了35%对鸡蛋严重过敏的儿童和57%哮喘或反复喘息发作的儿童。尽管是一个相对较小的样本,作者得出的结论具有95%可信度:在鸡蛋过敏儿童中真正发生全身性过敏反应的低于0.5%。在接种疫苗的儿童中没有发生全身性过敏反应,仅1.2%(n=9)发生轻微的鼻咽部局部反应。这些都是非常重要的发现,能大幅改善这些高危儿童群的医疗保健。

在建立疫苗安全性和改变医疗保健政策的时候,我们是否应该为明确的风险和最终的安全性设定标准?鉴于缺乏数据证明其实际风险,支持阻止鸡蛋过敏儿童接种流感疫苗的观点一直是不可靠的。可论证的是,这些儿童因流感并发症造成的伤害远大于接种流感疫苗引起的过敏反应^{4,5}。目前的情况是启用政策手段,来防止一个未经证实的理论风险,导致未能保护儿童避免真正的、更大的风

Matthew Greenhawt
assistant professor of
pediatrics
Allergy Section,
Children's Hospital
Colorado, University
of Colorado Denver
School of Medicine,
Aurora, CO 80045,
USA

张伟令 译
首都医科大学附属
北京同仁医院儿科
杜忠东 校
首都医科大学附属
北京儿童医院

险。有些人认为可以选择性接种流感疫苗，并且相信即使是很小的且是理论上的过敏反应风险，也比接种疫苗后得到的保护性益处更重要。这种逻辑与政府和医疗保健机构多方推荐儿童每年接种流感疫苗的建议背道而驰¹¹⁻¹²。

在迄今发表的文献中，955名鸡蛋过敏儿童安全的接种了流感减毒活疫苗。这应该作为鼻内疫苗接种安全的充分证据，对于鸡蛋过敏的儿童，接种不再被禁忌¹³⁻¹⁴。减毒活疫苗的政策和指南现在应与现行的注射用疫苗的政策和指南一致。Turner和同事们研究的样本量可能不像希望的那么大，但是这个样本量得出的数据足以告知CDC对2012年两个注射用流感疫苗和1990年代的联合麻疹、流行性腮腺炎、风疹（MMR）疫苗进行决策¹⁵⁻¹⁶。没有数据显示对鸡蛋过敏的人群接种流感疫苗后，过敏反应发生率出现了明显升高。

那么，我们如何转变对理论风险的恐惧，转而坚信更多的实际测量和方法学证据证明其安全性的标准，从而使易感人群从接种疫苗中获益？进一步的多中心研究在现阶段是不可能的。在美国，对注射型疫苗的多中心研究经费不足，从而导致研究人员积极性不高。就像美国一个还未发表的减毒活疫苗多中心研究项目，目前招募病例数不足100例（S Laubach和K McKinney，个人通讯，2012）¹⁷。

一个加拿大的减毒活疫苗多中心研究项目样本量也很小¹⁴。希望大样本的研究来提高可信区间是可以理解的，但它不容易招募到10 000名左右鸡蛋过敏儿童来满足99%可信区间来证明其安全性。然而，对于被奉为经久不衰的神话，即“流感疫苗中卵清蛋白对鸡蛋过敏儿童会造成危害”和由此持续阻止易感人群从这种疫苗接种中获益，存在大量的机会成本。Turner和同事们的发现对其安全性提供了有力的证据支持。是时候改变我们的政策了，并允许鸡蛋过敏儿童接种流感减毒活疫苗。

利益竞争（Competing interests）：I have read and understood the BMJ policy on declaration of interests and declare the following: MG advises the food and pharmaceutical industries on food allergies, including allergies to peanut and milk. He has given paid advice to pharmaceutical companies on treatments including immunotherapy and adrenaline, but declares no conflicts in relation to influenza vaccines or egg allergy. In the past, he has been an adviser to the CDC on influenza vaccines in egg allergic children.

来源及同行评议（Provenance and peer review）：Commissioned; not externally reviewed.

参考文献

- American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, ed. Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. AAP; 2009:400-12.
- Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43.
- Erlewyn-Lajeunesse M, Lucas JS, Warner JO. Influenza immunization in egg allergy: an update for the 2011-2012 season. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1367-70.
- Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza—United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1057-62.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the united states. *JAMA* 2004;292:1333-40.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update. 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2015;134:1016-25.e43.
- American Academy of Pediatrics. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. Pickering LK, ed. 29th ed. APA; 2012:439-53.
- Tarride J-E, Burke N, Von Keyserlingk C, et al. Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:287-98.
- Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2015;351:h6291.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:818-25.
- Public Health England. Chapter 19: Influenza. In: Immunisation against infectious disease. DH. 2015. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/347458/Green_Book_Chapter_19_v6_0.pdf.
- Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, et al; SNIFLE Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:376-81.
- Des Roches A, Samaan K, Graham F, et al. Safe vaccination of egg allergic patients with live attenuated influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;3:138-9.
- Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320:929-32.
- James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-6.
- Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:426-30.

BMJ takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English language original and is not liable for any errors that may occur.