

2015年菲律宾三宝颜半岛全国学校驱虫日之后的瘧病流行

Jhonneta A. Peñas,[°] Vikki Carr de los Reyes,[°] Ma. Nemia L. Sucaldito,[°] Julius Erving D. Ballera,[°] Herdie L. Hizon,[°] Rio L. Magpantay,[°] Vicente Y. Belizario Jr[°] and Kenneth Hartigan-Go[°]

通讯作者: Jhonneta Peñas (电子邮件: penasjhonneta@gmail.com)

引言: 2015年7月, 针对土壤传播的蠕虫感染, 菲律宾使用阿苯达唑开展了以学校为基础的大规模药物驱虫。随后, 事件为基础的监测系统报告了不良事件, 主要来自棉兰老岛的三宝颜半岛。流行病学局的一个小组对该起大规模人群药物驱虫后的不良事件 (adverse events following mass drug administration, AEFMDA) 开展了调查。

方法: 确定了五所学校开展调查, 包括不匹配的病例对照研究、关键知情人访谈和实验室检查。AEFMDA的病例是在服用驱虫片后24小时内突然出现腹痛、呕吐、腹泻、意识丧失、头痛或头晕的学生, 对照组是驱虫后未出现症状和体征的健康学生。

结果: 全国报告的7313例AEFMDA病例中大多数 (85%) 来自三宝颜半岛, 大多数都是在有关驱虫之后发生死亡以及使用过期药物的谣言传到整个地区之后报告的。即使没有症状, 许多父母也将孩子送到医院。病例对照研究结果显示, AEFMDA病例与既往无驱虫史有关 (odds ratio= 4.08, 95%可信区间: 1.77-9.42)。

讨论: 本次调查的结论为瘧病流行造成三宝颜半岛AEFMDA病例增加。虚假信息加上社交媒体的推波助澜, 造成了恐慌和报道的增加。有些病例没有驱虫史, 他们可能不知道阿苯达唑是安全的并有一定的副作用。建议在今后的全国驱虫计划之前、期间和之后开展风险沟通, 以防止不必要的AEFMDA报告。

全 世界有超过20亿人感染土壤传播的蠕虫¹。在菲律宾, 所有省份都有土壤传播的蠕虫²。在2015年实施全国学校驱虫日 (National School Deworming Day, NSDD) 之前, 城市和农村卫生部门针对社区学龄前儿童 (1-4岁) 开展了为期一个月的全国驱虫项目, 而公立中小学的学龄儿童 (5-18岁) 的驱虫则由教育部负责^{2,3}。土壤传播蠕虫的患病率从2003年1-5岁儿童的66%和6-14岁儿童的65%降至2013-2015年学龄儿童的28.4%^{4,5}。

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 建议在学龄儿童中开展大规模驱虫项目^{1,6}。菲律宾卫生部与教育部合作于2015年7月29日开展了第一次NSDD活动³。NSDD的目标是在一天内对所有公立小学大约1600万学龄儿童进行驱虫, 以降低土壤传播蠕虫感染的疾病负担。预计NSDD战略将对综合蠕虫控制项目的成功产生重大影响, 在6区和11区的试点项目表明, 为期一天的驱虫项目是可行的, 而且可以提高对目标人群的服务效率⁷。

在NSDD活动当天, 大规模服用药物之后的不良事件病例 (adverse events following mass drug administration, AEFMDA) 从学校、保健中心和医院报告到国家事件为基础的监测系统, 大多数报告来自棉兰老岛9区的三宝颜半岛。因此, 卫生部流行病学局的一个小组被派往三宝颜半岛对报告的AEFMDA开展调查。

方法

病例搜索

事件为基础的监测系统中, 三宝颜半岛地区的AEFMDA病例报告最多, 因此对该地区开展调查。由于该地区某些区域存在叛乱和武装冲突, 三宝颜半岛区域流行病学监测组选择了五个有病例报告并安全的学校开展调查。

病例对照研究

在五所学校中开展了1: 2不匹配的病例对照研究。使用包括封闭式和开放式问题的标准问卷来识别社会人口学危险因素和暴露史。AEFMDA病例是在三宝颜半岛选定学校的学生中, 在2015年7月29日服用驱虫片后24小时内报告出现腹痛、呕吐、腹泻、意识丧失、头痛或头晕症状者。对照是同一学校的健康学生中, 2015年7月29日服用驱虫药片后未出现任何体征和症状者。父母和老师均同意参加访谈的学生被纳入研究。

根据WHO严重程度指南对病例进行分类^{8,9}。使用Epi Info 3.5.4版本计算OR值 (Odds ratios), 95%可信区间 (Confidence intervals, CI) 和P值。将单因素分析P < 0.2的危险因素纳入多因素logistic 回归分析, 采用后退法。α = 0.05为显著水平, 使用双侧p值进行检验。

[°] 菲律宾卫生部。

投稿日期: 2017年3月13日; 发表日期: 2018年12月3日

doi: 10.5365/wpsar.2017.8.1.009

关键知情人访谈

调查组对参加NSDD活动的三宝颜半岛的卫生人员和学校人员进行半结构化访谈,了解开展NSDD之前、期间和之后有关活动的信息。

实验室检查

采集病例的肛拭子并送至热带医学研究所进行沙门氏菌、志贺氏菌、弧菌和葡萄球菌的细菌培养。

从学校和保健中心采集了NSDD活动期间使用的同批次和批号的阿苯达唑驱虫片,送至食品和药物管理局检测其活性成分。

结果

在NSDD活动期间共有近1200万儿童使用驱虫药片,事件为基础的监测系统报告了7330例AEFMDA病例(0.06%)。其中大部分(6236/7330, 85%)病例来自三宝颜半岛,发病率为1.28%(6236/486 490)。

病例对照研究

五所被选学校中确认的77例AEFMDA病例纳入病例对照研究。他们的年龄介于6至16岁(中位数为10岁),39人(51%)为男性。10-14岁是受影响最大的年龄组。确定了154名对照,其年龄和性别分布与病例相同(表1)。

77例AEFMDA病例的体征和症状包括腹痛(95%)、头痛(47%)和呕吐(34%)。39例(51%)病例住院治疗,无死亡病例报告。有11例(14%)病例为严重病例,20例(26%)为中度病例,46例(60%)为轻度病例。症状出现在驱虫后1小时内至13小时(中位数为4小时)。大多数病例(91%)的营养状况正常。受访者被问及他们是否在驱虫活动前洗手,45名(58%)病例报告洗手。65名(84%)病例报告与食物同服药片,17名(22%)病例无既往驱虫史。

在病例对照分析中,无既往驱虫史与AEFMDA病例相关(OR = 4.08, 95%CI: 1.77-9.42),而报告洗手与AEFMDA病例呈负相关(OR = 0.56, 95%CI: 0.32-0.997)。在多因素分析中,无驱虫史是与AEFMDA病例相关的唯一危险因素(OR = 4.08, 95%CI: 1.77-9.42)(表1)。

关键知情人访谈

共访谈了15人(其中5人来自卫生部门,10人来自学校)。除大事记外,驱虫活动期间并无其他重要的事件。受访者表

示,NSDD之前在学校里以及对家长都没有开展足够的宣传活动,学生家长认为他们的孩子因驱虫而受到伤害。

在10:00之前发放驱虫药片的学校没有遇到任何问题。直到一条短信传开,说该地区有几名学生因驱虫活动而死亡,这才开始了AEFMDA报告,而且NSDD活动期间使用的过期阿苯达唑片的图片也在社交媒体上传播开来。所以是这些谣言引起了学校和社区的恐慌,父母赶到学校并坚持将孩子送到医院,即使有些孩子根本没有症状。

据报道,当一些儿童开始报告腹痛和头痛时,同一教室的其他儿童也开始报告有相同的症状。在一些村庄,村长也宣布所有服用驱虫药片的儿童都应该去医院。此后,病例开始大幅增加(图1)。

实验室检查

14例病例肛拭子细菌培养结果显示,一例(7%)病例为拟态弧菌阳性,其余病原体均阴性。所有24份阿苯达唑样品均符合药物活性成分标准。

讨论

我们通过调查得出结论,NSDD活动之后在三宝颜半岛地区报告的AEFMDA病例主要是瘧病流行。该地区报告的AEFMDA病例比例高,加上社区中的错误信息传播,导致报告病例的增加。使用的驱虫药片符合药物标准,而且在全国范围内使用,因此不可能造成如此大量的副反应报告。

瘧病流行被定义为一组症状,提示有器质性疾病,但病因不明¹⁰。学校是发生瘧病流行的最常见场所,诱因包括事件和谣言¹¹。在本次调查中,确定了几个诱因,包括NSDD活动期间在整个地区传播的一条短信,声称有些儿童在服用驱虫药片后死亡,而且社交媒体上也传播虚假报告,称卫生部门用于NSDD的驱虫药片已经过期;媒体报道加剧了这两种谎言。对学校和家长提供的关于驱虫药片副作用的情况介绍不充分也导致了报告病例的增加。群体瘧病流行引起了媒体关注,通常会导致这种暴发的升级¹²。

无既往驱虫史与AEFMDA病例显著相关。以前没有接受过驱虫的儿童和他们的父母可能不知道服用阿苯达唑是安全的,也不知道服用阿苯达唑会有轻微的副作用,因为他们没有服用过该药。当蠕虫通过孩子的身体时会发生副作用;轻微和中度不良反应在第一次给药后更常见,因为第一次驱虫的孩子可能蠕虫感染的更重^{6,13}。

重度蠕虫感染的儿童在驱虫后可能会出现轻微的副

表1. 2015年7月菲律宾三宝颜半岛全国学校驱虫日后不良事件报告的相关因素

变量	病例 (n = 77)	对照 (n = 154)	P值	粗OR值 (95% CI)	调整OR值* (95% CI)
女性	38	76	1.00	1.00 (0.58-1.73)	
0-10岁	47	98	0.70	0.90 (0.51-1.57)	
营养不良	5	7	0.37	1.46 (0.45-4.75)	
由卫生保健人员给药	26	67	0.15	0.66 (0.37-1.17)	0.69 (0.37-1.28)
报告驱虫前洗手	45	110	0.048	0.56 (0.32-0.997)	0.58 (0.32-1.06)
收到的驱虫片仍在吸塑包装中	29	57	0.92	1.03 (0.58-1.81)	
与食物同服驱虫片	65	141	0.099	0.50 (0.22-1.15)	0.52 (0.21-1.28)
既往无驱虫史	17	10	<0.01	4.08 (1.77-9.42)	4.08 (1.77-9.42)
既往驱虫后有不良事件史	0	2	0.44	0.00 (undefined)	
过敏	1	1	0.56	2.01 (0.12-32.63)	

95% CI = 95%; OR = odds ratio

作用,他们报告副反应时可能会引发其他儿童也会声称出现类似症状,即使他们没有任何症状⁶。伊朗伊斯兰共和国、意大利、加拿大、约旦和中国的学校在接种疫苗后也报告了健康干预后的群体瘧病¹⁴。2007年,加纳在大规模消灭蠕虫运动期间发生了瘧病流行,受过培训的教师为公立学校的近450万名儿童服用甲苯达唑片,与本研究的情形相似,几小时之后,当地电台就播出了因该活动而导致死亡的消息,导致一阵动荡和群体瘧病。此类事件凸显了主动发现药物副作用、良好的风险沟通和危机管理的必要性¹⁵。

在本次事件中,卫生部和教育局使用风险沟通来安抚公众,他们举行了社区集会活动,并发布了国家新闻稿,向公众解释NSDD活动、阿苯达唑潜在的副作用以及该驱虫计划的重要性。并告知公众,NSDD活动期间使用的药物没有过期,没有与驱虫片相关的死亡,并且存在一定的副作用,尤其是在严重蠕虫感染的儿童中。在孟加拉国、巴基斯坦、印度和阿富汗等国家的健康干预后发生不良事件时开展的风险沟通工作已证明有效,可以重新赢得公众的信任¹⁶。2016年3月,国家修订了关于实施NSDD的活动指南¹⁷。所有学龄儿童应在一个月内通过全国学校驱虫月进行驱虫。

本次调查有一些局限性。未对儿童开展心理测试和一般认知能力评估,这可能增加群体瘧病的诊断。另一个局限性是未能获得寄生虫相关数据,该数据可能表明报告

的不良事件与感染严重程度之间的关系。该地区某些区域的叛乱和武装冲突限制了更多学校参与病例对照研究,样本量较少可能无法将结果推广到该地区的全人群。从一名病例中分离出拟态弧菌,但由于其潜伏期(15-24小时)¹⁸与该事件不一致,因此不可能是本次事件的原因。

与其他研究相比,虽然本次事件在驱虫活动中报告的AEFMDA病例数较少,但来自虚假信息所致群体瘧病的负面影响可能会影响将来国家驱虫计划的实施。学校和社区教育应努力为公众提供信息,使公众对不良反应有深入的了解,可能会有利于预防出现群体瘧病并有助于实现NSDD的目标。强烈建议在今后NSDD活动之前、期间和之后开展风险沟通活动。

利益冲突

无。

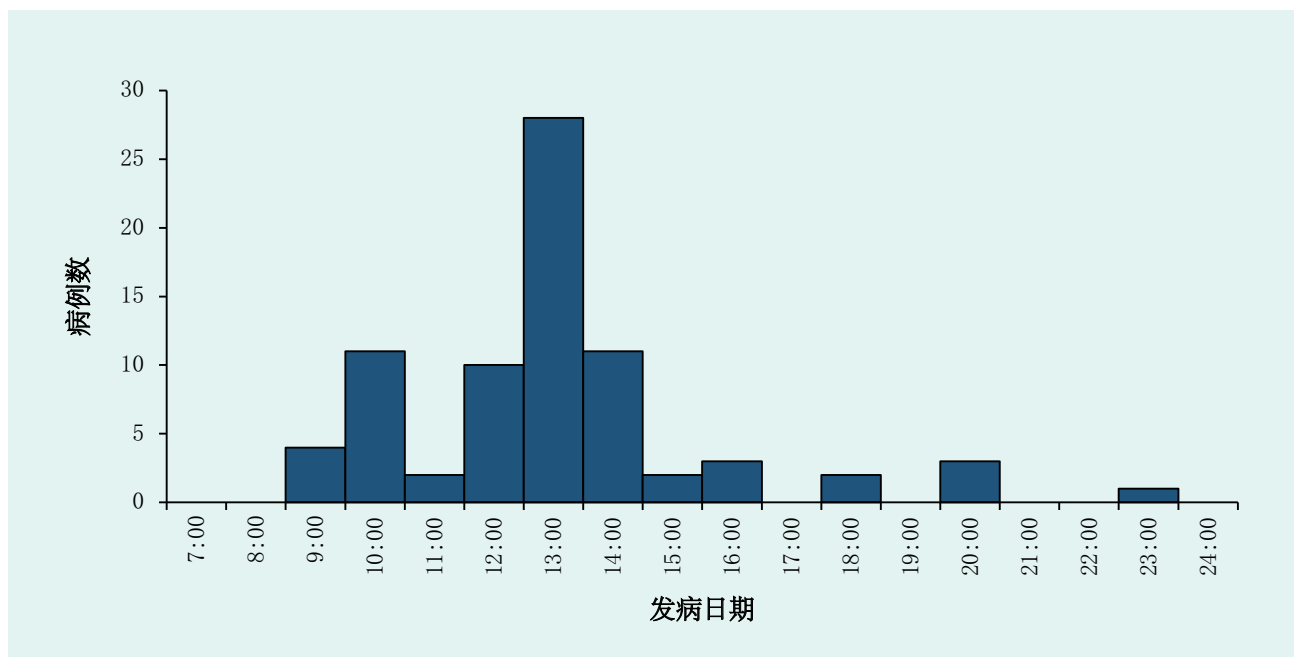
经费

本次现场调查由菲律宾卫生部资助。

致谢

感谢卫生部三宝颜半岛区域办事处,三宝颜半岛省级和

图1. 2015年7月菲律宾三宝颜半岛全国学校驱虫日不良事件报告的流行曲线(n = 77)



地方政府, 警察安全局, 三宝颜市医疗中心, 艾丽西亚区医院, Tugbungan小学, Sangali小学, Haron A. Kiram Naga-Naga小学, Paradise 小学, Gulayan综合学校Polanco中心学校在现场调查期间的合作与支持。感谢Rowena Capistrano女士和热带医学研究所的实验室工作人员以及Sharon Rose P Garcia女士和食品药品监督管理局对样品采集提供的便利和检测。

参考文献

1. The effect of a deworming intervention to improve early childhood growth and development in resource-poor areas. Bethesda, MD: ClinicalTrials.gov; 2014 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01314937>, accessed 31 July 2015).
2. The Philippines work plan: FY 2018, project year, 7 October 2017 – September 2018. Washington, DC: Envision; 2018 (https://www.ntdenvision.org/sites/default/files/docs/philippines_fy18_py7_envision_wp.pdf, accessed 30 September 2018).
3. Administrative Order No. 2015-0030. Guidelines on the Implementation of the National School Deworming Day. Manila: Department of Health; 2015 ([https://ais.doh.gov.ph/uploads/aopdf/ao2015-0030\(2\).pdf](https://ais.doh.gov.ph/uploads/aopdf/ao2015-0030(2).pdf), accessed 14 August 2015).
4. National Objectives for Health, Philippines, 2005–2010. Manila: Department of Health; 2005 (<https://www.doh.gov.ph/sites/default/files/publications/NOH2005.pdf>, accessed 30 September 2018).
5. DOH conducts national deworming month to reinforce prevention and control of soil-transmitted helminths. Manila: Department of Health; 2018 (<https://www.doh.gov.ph/node/10545>, accessed 30 September 2018).
6. School deworming at a glance. Geneva: World Health Organization; 2003 (http://www.who.int/intestinal_worms/resources/en_at_a_glance.pdf, accessed 31 July 2015).
7. Guidelines on the implementation of National School Deworming Day. Pasig City: Department of Education; 2015 (<http://www.deped.gov.ph/2015/07/24/july-24-2015-dm-80-s-2015-guidelines-on-the-implementation-of-the-national-school-deworming-day-nsdd/>, accessed 14 August 2015).
8. Njenga SM, Ng'ang'a PM, Mwanje MT, Bendera FS, Bockarie MJ. A school-based cross-sectional survey of adverse events following co-administration of albendazole and praziquantel for preventive chemotherapy against urogenital schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in Kwale County, Kenya. PLoS One. 2014 Feb 10;9(2):e88315. doi:10.1371/journal.pone.0088315 pmid:24520365
9. Assuring safety of preventive chemotherapy interventions for the control of neglected tropical diseases – practical advice for national programme managers on the prevention, detection and management of serious adverse events. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44683/1/9789241502191_eng.pdf, accessed 14 August 2015).
10. Jones TF. Mass psychogenic illness: role of the individual physician. Am Fam Physician. 2000 Dec 15;62(12):2649–53, 2655–6. pmid:11142471
11. Boss LP. Epidemic hysteria: a review of the published literature. Epidemiol Rev. 1997;19(2):233–43. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a017955 pmid:9494785
12. Govender I. Mass hysteria among South African primary school learners in Kwa-Dukuza, KwaZulu-Natal. SA Fam Pract. 2010;52(4):318–21. doi:10.1080/20786204.2010.10873998
13. Preventive chemotherapy in human helminthiasis - coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. Geneva: World Health Organization; 2006 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43545/1/9241547103_eng.pdf, accessed 14 Au-

- gust 2015).
14. Clements CJ. Mass psychogenic illness after vaccination. *Drug Saf.* 2003;26(9):599–604. doi:10.2165/00002018-200326090-00001 pmid:12814329
 15. Doodoo A, Adjie S, Couper M, Hugman B, Edwards R. When rumours derail a mass deworming exercise. *Lancet.* 2007 Aug 11;370(9586):465-6.
 16. Building trust and responding to adverse events following immunization in South Asia: using strategic communication. Kathmandu: UNICEF Regional Office for South Asia; 2005 ([https://www.unicef.org/cbsc/files/Immunisation_report_17May_05\(final_editing_text\).pdf](https://www.unicef.org/cbsc/files/Immunisation_report_17May_05(final_editing_text).pdf), accessed 30 September 2018).
 17. Amendment to Administrative Order No. 2015-0030 dated 26 June 2015 entitled “Guidelines on the implementation of National School Deworming Day”. Manila: Department of Health; 2016 (<https://ais.doh.gov.ph/uploads/aopdf/ao2015-0030-a.pdf>, accessed 5 November 2018).
 18. Noncholera *Vibrio* infections. Kenilworth, NJ: MSD Manual; 2014 (<http://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-negative-bacilli/noncholera-vibrio-infections>, accessed 26 August 2015).