

加快我国疫苗安全主动监测系统建设的思考

蔡婷 詹思延

北京大学公共卫生学院 100191

通信作者:詹思延,Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn, 电话:010-82805162

【摘要】 疫苗上市后安全性监测是及时发现免疫接种不良事件以减少其人群健康危害的重要手段。传统的安全性监测方式是依靠自发报告的被动监测,具有漏报率高、信息不完善等缺陷。主动监测是近年来由发达国家发展起来的新型监测方式,弥补了被动监测的不足。我国现有的疫苗安全监测系统仍为被动监测,面临诸多问题和挑战,亟需借鉴国际经验,加快主动监测系统的建设。本文从我国的具体情况出发,参考国际经验(基于同期刊出的文献资料的概括性评价),对加快我国疫苗安全主动监测系统的建设提出了建议。

【关键词】 疫苗; 免疫接种不良事件; 主动监测

基金项目: 国家自然科学基金(91646170)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.003

Develop the active surveillance system for vaccine safety in China

Cai Ting, Zhan Siyan

School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhan Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn, Tel: 0086-10-82805162

【Abstract】 Post-marketing surveillance of vaccine safety is an important measure to detect adverse events following immunization and therefore reduce the harms to public health. The conventional method for safety surveillance is a passive way through spontaneous reporting, which suffer from under-reporting and incomplete. While active surveillance, a newly proposed surveillance method in developed countries, is capable to make up the deficiencies of passive surveillance. The surveillance system of vaccine safety in China is currently using passive surveillance, and facing many problems and challenges. This arouses a need to promote development of an active surveillance system for vaccine safety in China, learning from the experience world-wide. This commentary aims to throw out suggestions for establishing the active surveillance system, according to the specific situation in China and based on a scoping review of literature.

【Kew words】 Vaccines; Adverse event following immunization; Active surveillance

Fund program: National Natural Science Foundation of China (91646170)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.003

免疫接种是预防和控制传染性疾病最有效的措施。由于疫苗使用规模庞大,且多用于健康人群,特别是儿童,其安全问题尤为重要,需要全生命周期的管理,既包括“事前警戒”,也涉及“事后处理”,相关的机制体制问题都需要深入的研究。作为安全性的“事前警戒”,除了可以通过上市前临床试验评估疫苗的安全性,在疫苗上市后开展持续监测也是及时发现安全性问题以降低其人群健康危害的重要手段。

20世纪60年代至今,全球大多数国家建立了依靠受种者、接种医务人员、疫苗生产企业等自发报告来收集免疫接种不良事件(adverse event following immunization, AEFI)相关信息的被动监测系统^[1]。然而,由于自发报告的“自愿性”,被动监测往往漏报率高,所收集的信息不完整不可靠,无法估计AEFI的发生率,也难以评估不良事件与疫苗的关联性^[2-3]。20世纪90年代起,部分发达国家开始尝试由监测机构主动查找AEFI病例或对疫苗

接种人群进行即时随访,称为主动监测,在很大程度上弥补了被动监测的不足^[4-5]。经过近 30 年的发展,这些主动监测系统已在发达国家积累了诸多成功经验。美国的疫苗安全数据链接(Vaccine Safety Datalink, VSD)主动监测系统在 2006—2009 年针对 5 种疫苗与 5~7 种不良结局事件构成的 30 多个疫苗-不良事件^[6]进行了分析,发现新型“麻风腮痘”四联疫苗(measles-mumps-rubella-varicella, MMRV)与“麻风腮”三联疫苗(measles-mumps-rubella, MMR)相比增加了接种后出现发热或癫痫的风险,由此促使美国疾控中心更新了 MMRV 疫苗的使用建议^[7]。于 2009 年 H1N1 流感爆发期间建立的上市后疫苗安全快速监测系统(Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring, PRISM)则在短时间内有效地验证了新型流感疫苗的安全性,为流感爆发时期新疫苗在人群中的使用保驾护航^[8]。目前,主动监测的效率和效果已得到普遍认可,成为疫苗上市后安全性监测的主要发展趋势。

作为发展中国家,我国现有的疫苗安全监测系统仍采用被动监测的方式。近年来,随着疫苗监管需求的不断增加,以及公众对疫苗安全关注度的提高,疫苗安全监测工作面临诸多挑战,迫切需要改进当前的监测模式,加快构建疫苗上市后安全性主动监测系统。这也是响应 2018 年 12 月《中华人民共和国疫苗管理法(草案)》所提出的“要主动开展疫苗上市后研究,对疫苗的安全性、有效性进行进一步确证”的重要建议。

一、我国疫苗安全被动监测系统的现状及存在问题

我国疫苗安全监测工作开始于 20 世纪 80 年代,主要依托疾病预防控制机构,目前已建成覆盖中国 31 个省份的 AEFI 网络直报系统^[9-11]。同时,涵盖疫苗等生物制品在内的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)监测工作由国家 ADR 监测中心负责,目前也已形成了覆盖全国的 ADR 监测系统^[12]。这两套系统的监测形式均为被动监测。在 AEFI 网络直报系统中,根据 2010 年颁布的《全国疑似预防接种异常反应监测方案》,发现和收集 AEFI 的方式是由医疗机构、接种单位、疫苗生产企业、疫苗批发企业及其执行职务的人员等责任报告单位和报告人,在发现 AEFI 之后通过填写病例报告卡向当地疾控部门和卫生行政部门进行呈报,疾控部门经核实后再上传至网络直报系统^[13-14]。

同样,ADR 监测系统也采用类似的方式收集含疫苗在内的 ADR 病例报告^[10]。尽管这两套系统的发展均已达到被动监测的世界领先水平,但不可避免地具有被动监测的本质缺陷,包括漏报、迟报、信息不全、信息失真等问题^[15]。此外,由于我国人口基数大,幅员辽阔,医疗卫生体系层级复杂,各地区卫生信息系统建设水平和卫生人力资源储备差异较大,导致被动监测的缺陷被进一步放大,潜在的漏报数量庞大,报告时间具有滞后性,无法对全国 AEFI 的发生情况进行准确评估,也难以及时发现疫苗安全风险^[15-17]。

二、我国疫苗安全主动监测的试点工作

近年来,随着新疫苗在我国研发和引进品种不断增多,以及部分不良事件引发公众对疫苗安全的担忧,国家监测机构通过加强国际交流,学习国外先进经验,开始逐步探索疫苗安全主动监测在我国实践的可能性和具体方法。自 2007 年起,中国疾病预防控制中心率先在部分地区开展有针对性的疫苗安全主动监测项目,如:2007—2009 年在我国 6 个地市的医院中主动搜集疫苗不良反应中常见的一种疾病——过敏性紫癜,为接种后特定不良事件的主动监测提供了实践经验;2007 年 7 月至 2009 年 8 月,通过接种人员电话询问接种对象的方式,在部分地区针对麻风联合减毒活疫苗等 8 种疫苗收集 AEFI 病例;2009—2010 年甲型流感病毒疫苗接种期间,通过检索北京市所有医院的出院诊断和门诊记录来监测可能由疫苗导致的格林巴利综合征等神经性疾病^[17-19]。此外,个别地区级疾控部门也在其辖区内开展了试验性的疫苗安全主动监测^[20-22]。

然而,上述试点工作在推广和应用上具有较大的局限性。从监测对象来看,这些主动监测项目多是在特定时间段内针对少数几个疫苗或不良事件开展,难以应用于对全部常规接种疫苗的长期监测工作;从实施范围来看,多数主动监测的探索仅集中于一个或几个地市,且以发达地区为主,需依托监测地区的环境和条件,其监测方法和经验难以直接应用至其他省市乃至全国。

三、对我国建设疫苗安全主动监测系统的建议

基于文献资料开展的概括性评价显示,目前全球已有 11 个疫苗上市后安全性主动监测系统。这些监测系统的实践形式多样,在组织结构、数据特征和运行机制上均存在差异,可分为数据链接、监测员网络、自动随访系统和研究项目联盟 4 种主要

的监测模式。其总体特点是以多方协作为前提,以多源数据为核心,以实现实时监测为发展目标^[23]。

他山之石可以攻玉。作为发展中国家,我国需结合自身实际情况,参考国际经验,选择合适的监测模式,加速构建疫苗安全主动监测系统,以改善疫苗安全监管的效率和效果。建议从以下三个方面着手,为建设我国疫苗安全主动监测系统初步规划和准备。

(一)政府统一管理,促进多方协作

在全球范围内,疫苗安全主动监测系统均由政府部门提供资助并进行管理,服务于国家疫苗监管工作。同时,大部分主动监测系统的组织结构具有明确的唯一管理部门,对监测工作进行监督和审核。在我国目前两套监测系统并行的情况下,为顺利开展主动监测系统的筹建工作,需要将监管职能集中,明确直接管理部门,以便制定统一的监测方案,提出监测需求,以及开展合作。概括性评价表明^[23],多方协作是构建疫苗安全主动监测系统的前提,尤其是政府部门与学术科研单位间的合作。如:美国PRISM主动监测系统是由美国食品药品监督管理局与哈佛朝圣者医疗保健研究所签订合作协议,委托其作为运行协调中心,执行具体的监测工作,提供全方位的专业技术支持^[24]。这种合作并非针对特定研究项目的短期合作,而是基于监测系统日常运行的持续性协作。尽管我国疫苗监管机构也具有与学术科研单位合作的经验,但并未建立起长期的合作伙伴关系。因此,建议我国借鉴国外“管-研”合作的模式,由政府监管部门牵头,与相关的科研团队建立长期合作,以便更好地构建疫苗安全主动监测系统^[25]。

(二)全面考察与充分利用现有数据资源

概括性评价研究显示,数据来源是决定主动监测系统的监测能力和运行方式的核心因素^[23]。因此,在构建监测系统之前,首先需要全面深入地了解我国现有的相关数据资源,以便选择合适的监测模式并准确评估其可行性。国外主动监测系统常见的数据资源包括免疫接种注册登记信息、电子医疗记录和医疗保险数据等,这些数据资源都在疫苗安全性评价研究中得到了很好的应用,如美国VSD系统就通过将地区免疫接种管理信息与大型医疗服务机构的电子医疗记录进行匹配链接,从而开展疫苗安全风险信号的探测(signal detection)^[26];美国PRISM和加拿大安大略疫苗与接种监测系统(Vaccine and Immunization Surveillance in Ontario,

VISION)则是利用医疗保险数据开展一系列疫苗与不良事件的关联性分析^[27-28]。我国在卫生系统全面信息化的过程中也已累积了诸多宝贵的医疗卫生数据资源。从疫苗安全监测的需求出发,我国现有的数据资源包括覆盖全国的儿童预防接种信息管理系统,各级医院的电子病历系统,以及部分地市的区域医疗信息平台等。截至2011年,全国儿童预防接种信息管理系统已收集个案信息超过8400万例,6岁以下儿童的预防接种登记覆盖率超过85%^[29]。中国医学科学院建立的医院电子病历仓库包含了全国7个省市的60家医院,截至2015年已累积了300万例的电子病历^[30]。中国17家儿童医院信息系统共存储约6000万患儿的医疗信息^[31]。宁波市鄞州区的医疗信息平台链接了区内各级医疗服务机构的电子诊疗数据,2015年已覆盖全区119万人口^[30]。尽管我国已有诸多具有开发利用价值的医疗数据库,但目前对这些数据库进行考察或评估的研究有限^[30-31],对全国范围各类医疗数据资源的情况缺乏总体的了解,对各个数据库的数据特征、适用性和可及性也缺乏深入的分析。因此,为制定恰当的疫苗安全主动监测方案,应尽快对我国现有的数据资源开展全面调研,识别和评估可用于疫苗安全监测的数据库,为主动监测系统的构建提供必要条件。

(三)加强人才储备,提高技术水平

从全球发展现状中可以发现,较高的监测技术要求是目前阻碍疫苗安全主动监测发展和普及的关键因素,尤其是基于数据链接的主动监测模式,需要先进的数据提取、处理、存储、传输和分析技术以及相应的设备设施。由于主动监测是发达国家提出和发展的,就发展中国家而言,普遍缺乏对主动监测先进方法和技术的了解。在我国,尽管已有少数研究介绍疫苗安全主动监测的方法,但尚未出现相关方法在我国数据库中的实际应用^[32-33]。除了科研领域对监测方法与技术的探索,主动监测的实施更多地需依靠相关机构监测人员的工作。近几年,国家有关部门在全国范围内积极开展主动监测的交流和培训。如2016年,中国疾病预防控制中心、国家ADR监测中心与WHO合作举办了全国疫苗安全主动监测培训会,对全国各级疾病预防控制中心及ADR监测机构的人员进行了统一培训,介绍疫苗安全主动监测的国际先进经验和方法,从基层加强人才储备,为建设全国性的疫苗安全主动监测系统奠定基础。

除了上述三方面的规划和准备,医疗数据的标准化、确定主动监测的优先品种、鼓励疫苗生产企业的参与等,也是我国建立疫苗安全主动监测系统需要考虑的问题^[9,25,33]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- World Health Organization. Vaccine safety basics (e-learning courses): glossaries[EB / OL]. [2019-01-25]. <http://vaccine-safety-training.org/glossary.html>.
- Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison[J]. J R Soc Med, 1991, 84(6): 341-344.
- Crawford NW, Clothier H, Hodgson K, et al. Active surveillance for adverse events following immunization[J]. Expert Rev Vaccines, 2014, 13(2): 265-276. DOI: 10.1586/14760584.2014.866895.
- Huang YL, Moon J, Segal JB. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide[J]. Drug Saf, 2014, 37(8): 581-596. DOI: 10.1007/s40264-014-0194-3.
- 蔡婷, 杨羽, 王亚丽, 等. 疫苗上市后安全性主动监测模式分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(8): 464-469. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2017.08.005.
- Yih WK, Kulldorff M, Fireman BH, et al. Active surveillance for adverse events: the experience of the Vaccine Safety Datalink project[J]. Pediatrics, 2011, 127 Suppl 1: S54-64. DOI: 10.1542/peds.2010-1722I.
- Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures[J]. Pediatrics, 2010, 126(1): e1-8. DOI: 10.1542/peds.2010-0665.
- Salmon D, Yih WK, Lee G, et al. Success of program linking data sources to monitor H1N1 vaccine safety points to potential for even broader safety surveillance[J]. Health Aff (Millwood), 2012, 31(11): 2518-2527. DOI: 10.1377/hlthaff.2012.0104.
- 王亚丽, 杨晓茹. 我国预防接种后不良反应/事件监测现状[J]. 中国执业药师, 2009, 6(8): 16-18. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5433.2009.08.006.
- 汪志国, 马福宝, 张晋琳, 等. 基于预防接种信息管理系统的b型流感嗜血杆菌结合疫苗上市后安全性评价[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(6): 475-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.06.004.
- 杨帆, 索罗丹, 苗良, 等. 北京市2剂次水痘疫苗免疫策略实施后疫苗安全性监测分析[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(1): 91-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.01.018.
- 王兰明. 我国药品不良反应监测工作的进展与展望[J]. 国际医药卫生导报, 2003, (9): 98-100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2003.09.039.
- 全国疑似预防接种异常反应监测方案[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(1): 72-81.
- 张英洁. 2011—2016年山东省疑似预防接种异常反应监测系统报告死亡病例分析[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(8): 723-727. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.08.012.
- 董铎, 田春华, 孙利华. 我国疫苗不良事件监测体系现状及思考[J]. 中国药物警戒, 2007, 4(5): 261-264. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2007.05.002.
- 赵占杰, 江畅, 梁剑, 等. 中国疑似预防接种异常反应、疫苗接种及疫苗可预防疾病监测系统运行现状和策略分析[J]. 医学动物防制, 2013, 29(5): 479-485.
- 岳晨妍, 李克莉, 郭颺, 等. 中国5个县级监测点疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(3): 246-251.
- 李克莉, 刘大卫, 武文娣, 等. 2007—2009年中国六个市血小板减少性紫癜住院病例发生情况分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2012 (2): 139-143.
- Wu J, Xu F, Lu L, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing[J]. N Engl J Med, 2010, 363(25): 2416-2423. DOI: 10.1056/NEJMoa1006736.
- 许玉洋, 许二萍, 李倩, 等. 国产乙脑灭活疫苗安全性主动监测结果分析[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(6): 600-603.
- 曾吉, 唐田, 王一军, 等. 肠道病毒A71型灭活疫苗(Vero细胞)上市后多中心安全性研究[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(3): 252-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.03.003.
- 罗燕, 符剑, 潘雪娇, 等. 肠道病毒A71型灭活疫苗上市后安全性分析[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(3): 262-266. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.03.005.
- 蔡婷, 刘立立, 姚晓莹, 等. 国外疫苗安全主动监测系统的概括性评价[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(7): 724-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.013.
- Nguyen M, Ball R, Midthun K, et al. The Food and Drug Administration's Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring program: strengthening the federal vaccine safety enterprise[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012, 21 Suppl 1: 291-297. DOI: 10.1002/pds.2323.
- 张倩婷, 王亚丽, 曲毅. 我国疫苗上市后主动监测模式的探讨[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(11): 673-675. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2016.11.008.
- Baggs J, Gee J, Lewis E, et al. The Vaccine Safety Datalink: a model for monitoring immunization safety[J]. Pediatrics, 2011, 127 Suppl 1: S45-53. DOI: 10.1542/peds.2010-1722H.
- Baker MA, Nguyen M, Cole DV, et al. Post-licensure rapid immunization safety monitoring program (PRISM) data characterization[J]. Vaccine, 2013, 31 Suppl 10: K98-112. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.04.088.
- Wilson K, Hawken S, Kwong JC, et al. Vaccine and Immunization Surveillance in Ontario (VISION) -using linked health administrative databases to monitor vaccine safety[J]. Vaccine, 2012, 30(43): 6115-6120. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.004.
- 曹玲生, 郑景山, 曹雷, 等. 中国2011年儿童预防接种信息管理系统实施进展[J]. 中国疫苗和免疫, 2012, 18(2): 162-165.
- Yang Y, Zhou X, Gao S, et al. Evaluation of Electronic Healthcare Databases for Post-Marketing Drug Safety Surveillance and Pharmacoepidemiology in China[J]. Drug Saf, 2018, 41(1): 125-137. DOI: 10.1007/s40264-017-0589-z.
- 尉耘翠, 杨羽, 胥洋, 等. 基于医疗大数据开展儿童用药上市后安全性主动监测可行性研究: 中国17家儿童医院信息系统现状调查[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(3): 168-173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2017.03.003.
- 武文娣, 刘大卫. 疫苗上市后安全性主动监测及其流行病学研究方法[J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(02): 221-229+237.
- 王玲. 基于医院信息系统开展药品不良反应监测研究[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(4): 229-231, 240.

(收稿日期: 2019-01-30)

(本文编辑: 梁明修)