

国外疫苗安全主动监测系统的概括性评价

蔡婷¹ 刘立立¹ 姚晓莹¹ 刘志科¹ 杨羽² 孟若谷² 詹思延¹

¹北京大学公共卫生学院 100191; ²北京大学健康医疗大数据研究中心 100191

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

【摘要】 目的 识别国外疫苗上市后安全性主动监测系统, 全面了解其特点和机制。方法 按照基于文献的概括性评价研究步骤, 检索文献数据库 PubMed、Scopus 和 Cochrane Library 中截至 2018 年 6 月 30 日发表的与疫苗安全主动监测系统相关的英文文献, 并搜索相关网站的灰色文献, 按照纳入排除标准对检出文献进行筛选, 根据研究目的标绘纳入文献的有效信息, 采用框架整合法和主题分析法对标绘信息进行整合。结果 共纳入 97 篇文献资料, 从中识别出 11 个疫苗安全主动监测系统, 主要来自发达国家。监测系统的组成机构包括行政管理部门、学术科研单位和医疗服务组织 3 类。监测数据来源包括免疫接种注册登记信息、电子医疗记录、医疗保险记录、预防接种不良反应事件 (AEFI) 病例报告、电子调查问卷和流行病学研究数据 6 类。根据运行机制的特点, 监测系统可分为数据链接、监测员网络、自动随访系统和研究项目联盟 4 种主动监测模式。结论 全球疫苗安全主动监测的实践形式多样, 具有不同的实施条件和优缺点, 发展中国家需因地制宜, 选择有效可行的监测模式。

【关键词】 疫苗; 免疫接种不良事件; 主动监测; 概括性评价

基金项目: 国家自然科学基金(91646170)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.013

Scoping review of active surveillance systems for vaccine safety world-wide

Cai Ting¹, Liu Lili¹, Yao Xiaoying¹, Liu Zhike¹, Yang Yu², Meng Ruogu², Zhan Siyan¹

¹School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Center for Data Science in Health and Medicine, Peking University, Beijing 100191, China

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

【Abstract】 Objective To identify post-marketing active surveillance systems for vaccine safety around the world and understand their features and mechanisms, in order to provide guidance for vaccine administration activities in China. **Methods** Following the steps of scoping review, literature about active surveillance system for vaccine safety and published by 30 June 2018 were identified by searching electronic databases, including PubMed, Scopus, and Cochrane Library. Grey literature were also sought by exploring relevant websites. Identified literature were screened according to eligibility criteria, and informative data from included literature were then charted. Framework Synthesis and Thematic Analysis were performed to integrate the charted data. **Results** 97 pieces of literature were included for review, and 11 active surveillance systems for vaccine safety were identified, mostly located in developed countries. These systems were constructed by 3 types of organizations: administration departments, academic or research institutions, and health care providers. Their data sources included immunization registries, electronic medical records, claims data, case reports of adverse events following immunization electronic questionnaires, and epidemiologic study data. According to their operation procedures, these systems were grouped into 4 modes of active surveillance: Data Linkage, Investigator Network, Automatic Follow-up System, Studies Consortium. **Conclusion** Practice of active surveillance for vaccine safety greatly varies across countries, with different conditions and advantages. It is suggested that developing countries should choose suitable mode of active surveillance considering their local situations.

【Key words】 Vaccines; Adverse event following immunization; Active surveillance; Scoping review

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

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.013

近年来,疫苗安全问题在我国引起了广泛关注。除疫苗研发与生产阶段的监管措施之外,开展疫苗上市后安全性监测是及时发现免疫接种不良事件(adverse event following immunization, AEFI)以减少其危害的重要手段。传统的上市后安全性监测是由受种者、医务人员、疫苗生产企业等向监测机构自发报告不良事件,称为被动监测^[1]。被动监测由于覆盖面广、成本低等优势,是世界各国普遍采用的监测模式。然而,由于自发呈报的不可控,被动监测存在迟报、漏报、报告不完善和信息不准确等局限,难以及时发现安全风险或评估疫苗与不良事件的关联性^[2-3]。为弥补被动监测的不足,20世纪90年代初部分发达国家的监测机构开始采用多种方式主动查找 AEFI,称为主动监测^[4]。主动监测能够全面及时地发现病例和收集信息,极大地改善了上市后安全性监测的效率和效果^[5-6]。与大多数发展中国家一样,当前我国的疫苗安全监测仍为被动监测。随着新疫苗的不断研发和引进,我国亟需与国际发展接轨,构建疫苗上市后安全性主动监测系统,以应对新的需求和挑战。

目前,国内针对疫苗安全主动监测的研究不多,以介绍美国的经验为主,缺乏对不同国家的比较和对具体监测系统的剖析^[7-9]。本文将采用新型的系统性文献研究方法——概括性评价(Scoping Review)^[10],识别全球范围内现有的疫苗上市后安全性主动监测系统,阐述其主要特点和机制,尤其是与监测系统建设相关的组织结构、数据特征和运行机制,总结比较不同的监测模式,以期为我国提供借鉴。

资料与方法

一、文献检索

本研究检索的文献数据库包括 PubMed、Scopus 和 Cochrane Library。以“免疫接种”“不良事件”“主动监测”等为关键词制定检索策略,限定文献发表语言为英语,发表时间自数据库起始时间起,至2018年6月30日。为保证研究资料的全面性,本研究对纳入的关键性文献的引文列表进行了延伸检索,并对所识别的监测系统相关网站进行了拓展搜索,收集未发表的政府文件、技术报告和官方网页资料。

二、文献筛选

本研究纳入的文献资料主要包括对一个或多个疫苗上市后安全性主动监测系统的组织结构、数据特

征或运行机制的描述、评价和比较。所描述的监测系统需满足3个基本条件:①该系统主要用于疫苗而非一般药品的安全性监测;②该系统已实际应用于上市后安全性监测工作或研究项目;③该系统具有主动搜索 AEFI 并收集相关信息的功能。在此基础上,本研究以国际医学科学组织委员会(the Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)于2017年发表的《疫苗安全主动监测指南》中对主动监测的定义和具体描述作为依据,对文献所报告的疫苗安全主动监测系统进行最终判定^[11]。根据筛选标准,由两组研究人员分别对全部文献进行筛选,两组筛选结果不一致之处经共同讨论后确定。

三、信息标绘

根据预先制定的信息提取条目,使用质性分析工具 NVivo 对文献资料中的有效信息进行标记和编码,并对相同编码的信息进行汇总。一组研究员对纳入的文献资料进行标绘后,由另一组研究员进行复核,有争议之处经共同讨论后确定。

四、整合与分析

本研究采用框架整合法的思路^[12],基于预先确定的疫苗安全主动监测系统的解构框架,对标绘的文献信息进行整合,描述所识别的各个监测系统的组织结构、数据特征和运行机制。解构框架如图1所示。在此基础上,应用主题分析法的基本思想^[13],提炼各个监测系统运行机制的主要特点,总结和比较不同的监测模式。

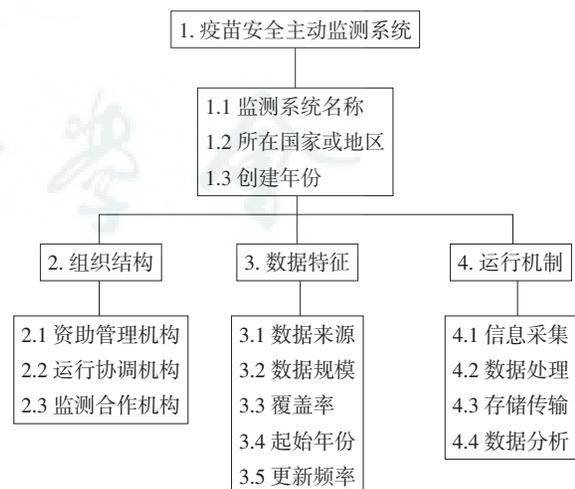


图1 疫苗上市后安全性主动监测系统解构框架

结 果

一、纳入文献基本情况

数据库检索共得到3607条记录,排除重复记

录后得到2 397篇文献,经初筛和全文筛选后纳入32篇文献,另由引文检索补充纳入8篇文献,网页检索纳入57篇资料,最终共纳入97篇文献资料。文献筛选流程如图2所示。

二、疫苗安全主动监测系统的识别与解构

1. 监测系统的识别:从文献资料中共识别出11个疫苗上市后安全性主动监测系统^[14-24]。各监测系统的基本信息如表1所示。这些监测系统主要位于发达国家和地区,约1/3的系统建于2009年,为全球流感大暴发时期。

2. 监测系统的组织结构:各监测系统的组织结构如表2所示。组成这些系统的机构可分为3类:行政管理部门、学术科研单位和医疗服务组织。其中,监测系统的资助管理机构均为行政管理部门,运行协调机构以学术科研单位为主,监测合作机构则多为医疗服务组织。

3. 监测系统的数据特征:各监测系统的数据特征如表3所示。这些系统的数据来源共包括6类:免疫接种注册登记信息、电子医疗记录、医疗保险记录、AEFI病例报告、电子调查问卷及流行病学观察性研究数据。数据来源与数据规模和历史数据起始时间密切相关,其中,免疫接种注册登记、电子医疗记录和医疗保险记录的数据规模较大,数据可

表1 全球现有的疫苗上市后安全性主动监测系统

监测系统	国家	创建年份
VSD	美国	1990
IMPACT	加拿大	1991
VVSD	越南	2002
PAEDS	澳大利亚	2007
VAESCO	欧洲	2008
RTIMS	美国	2009
PRISM	美国	2009
VAMPSS	美国	2009
ASCA	新加坡	2009
VISION	加拿大	2011
AusVaxSafety	澳大利亚	2014

注:VSD:疫苗安全数据链接;IMPACT:免疫接种主动监测项目;VVSD:越南疫苗安全数据链接;PAEDS:儿科疾病强化主动监测;VAESCO:疫苗不良事件监测与沟通;RTIMS:免疫接种实时监测系统;PRISM:上市后疫苗安全快速监测系统;VAMPSS:孕期疫苗与药物监测系统;ASCA:儿童免疫接种不良事件主动监测;VISION:安大略疫苗与接种监测;AusVaxSafety:澳大利亚疫苗安全监测项目

回溯时间较长。

4. 监测系统的运行机制:各监测系统的运行机制如表4所示。信息采集方式包括从监测合作机构的现有数据库中提取分析数据集,由哨点监测员进行病例调查和报告,借助通讯系统对受种者进行问卷调查,以及采用流行病学研究方法对特定人群进行随访调查。数据处理主要包括标准化和匿名化,数据标准化手段包括使用数据词典、通用数据模型、数据转换与录入工具和统一的病例报告等,匿名化技术包括转码、重新编号和分配随机数等。数据存储方式可分为两类,一类是存储于各监测合作机构的本地数据库,称为分布式数据库(distributed databases),另一类是传输至协调机构集中存储,称为中心数据库(central database)。数据存储方式决定了数据分析的策略。分布式数据库需通过协调机构与监测合作机构间的交互操作,首先由各监测机构对本地数据集进行分析,再由协调机构进行结果合并,与基于文献的Meta分析有异曲同工之处,本研究将该分析策略称为荟萃分析。中心数据库则可由协调机构

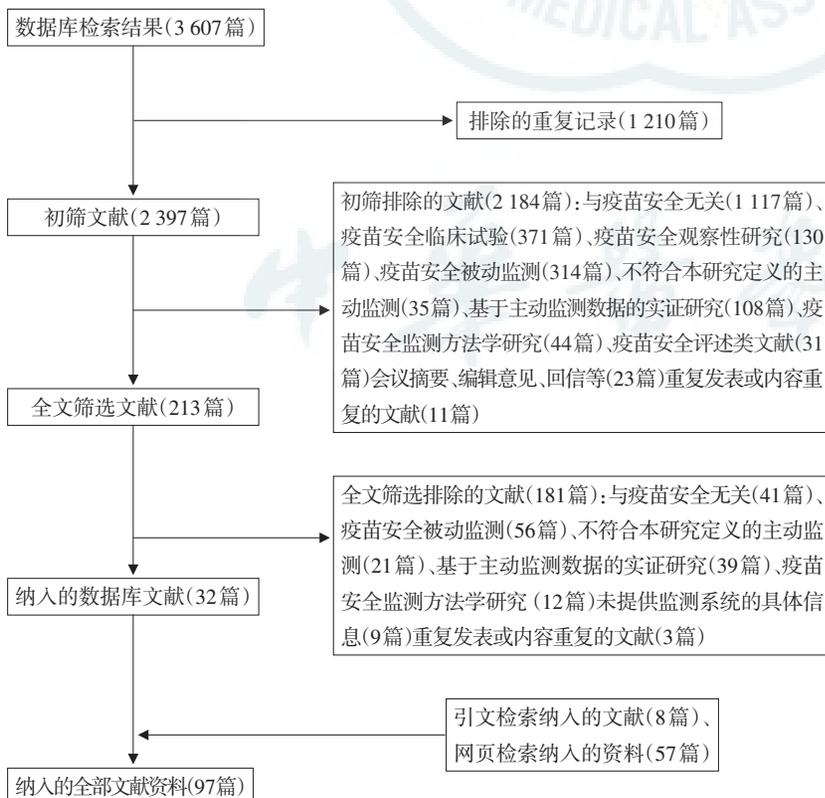


图2 文献筛选流程图

表 2 全球现有的疫苗上市后安全性主动监测系统的组织结构

监测系统	资助管理机构		运行协调机构		监测合作机构	
	机构名称	机构性质	机构名称	机构性质	机构名称	机构性质
VSD	美国疾病预防控制中心	行政管理	美国疾病预防控制中心	行政管理	医疗集团/健康管理服务组织	医疗服务
IMPACT	加拿大公共卫生局	行政管理	加拿大儿科协会	学术研究	三级儿童医院	医疗服务
VVSD	联合国发展计划署	行政管理	国际疫苗协会 越南卫生与流行病学研究所	学术研究 学术研究	社区卫生中心/诊所/医院	医疗服务
PAEDS	澳大利亚卫生局	行政管理	澳大利亚儿科监测中心 澳洲免疫研究与监测中心	学术研究 学术研究	三级儿童医院	医疗服务
VAESCO	欧洲疾病预防控制中心	行政管理	伊拉斯姆斯大学医学中心	学术研究	欧洲各国卫生管理部门	行政管理
RTIMS	美国疾病预防控制中心	行政管理	约翰霍普金斯公共卫生学院	学术研究	学校医务室/公共诊所	医疗服务
PRISM	美国食药局	行政管理	哈佛朝圣者医疗研究所	学术研究	美国医疗保险联盟机构州/市 免疫信息系统管理部门	医疗服务 行政管理
VAMPSS	美国生物医学研发局	行政管理	美国过敏、哮喘与免疫学会	学术研究	加州大学畸形学项目组波士顿 大学流行病学中心	学术研究 学术研究
ASCA	新加坡健康科学局	行政管理	新加坡 KK 妇幼医院	医疗服务	新加坡 KK 妇幼医院	医疗服务
VISION	安大略省公共卫生局	行政管理	加拿大临床评价研究所	学术研究	安大略省医疗保险计划加拿大 卫生信息所	医疗服务 学术研究
AusVaxSafety	澳大利亚卫生局	行政管理	澳洲免疫研究与监测中心	学术研究	全科医生诊室/诊所/医院	医疗服务

注: VSD:疫苗安全数据链接;IMPACT:免疫接种主动监测项目;VVSD:越南疫苗安全数据链接;PAEDS:儿科疾病强化主动监测;VAESCO:疫苗不良事件监测与沟通;RTIMS:免疫接种实时监测系统;PRISM:上市后疫苗安全快速监测系统;VAMPSS:孕期疫苗与药物监测系统;ASCA:儿童免疫接种不良事件主动监测;VISION:安大略疫苗与接种监测;AusVaxSafety:澳大利亚疫苗安全监测项目

表 3 全球现有的疫苗上市后安全性主动监测系统的数据特征

监测系统	数据来源类型	数据规模	监测覆盖率	起始年份	更新频率
VSD	电子医疗记录、免疫注册登记	约 950 万人	3.1% 美国总人口	1990	每周一次
IMPACT	AEFI 病例报告	7.6 万入院人次/年	90% 加拿大三级儿童医院床位	1991	每月一次
VVSD	电子医疗记录、免疫注册登记	10.7 万人	越南 Khanh Hoa 省两个区 15 岁 以下儿童	2002	每季度一次
PAEDS	AEFI 病例报告	9.8 万入院人次/年	70% 澳大利亚三级儿童医院入 院人次	2007	每周一次
VAESCO	电子医疗记录、医疗保险记录、AEFI 病例报告	5 000 万人以上	未见报告	2000	未见报告
RTIMS	电子调查问卷	1.4 万接种人次/年	未见报告	2009	实时更新
PRISM	医疗保险记录、免疫注册登记	约 5 000 万人	16.3% 美国总人口	2004	每季度一次
VAMPSS	流行病学研究数据	队列研究:1 730 人 病例-对照研究:1.124 5 万人	未见报告	2009	未见报告
ASCA	AEFI 病例报告	4.6 万入院人次/年	51% 新加坡 15 岁以下住院患者	2009	每年一次
VISION	医疗保险记录、电子医疗记录	1 160 万人	90% 安大略省总人口	1991	未见报告
AusVaxSafety	电子调查问卷	流感疫苗:3 745 接种人次/年 百日咳疫苗:6 914 接种人次/年	未见报告	2014	每月一次

注: VSD:疫苗安全数据链接;IMPACT:免疫接种主动监测项目;VVSD:越南疫苗安全数据链接;PAEDS:儿科疾病强化主动监测;VAESCO:疫苗不良事件监测与沟通;RTIMS:免疫接种实时监测系统;PRISM:上市后疫苗安全快速监测系统;VAMPSS:孕期疫苗与药物监测系统;ASCA:儿童免疫接种不良事件主动监测;VISION:安大略疫苗与接种监测;AusVaxSafety:澳大利亚疫苗安全监测项目;AEFI:免疫接种不良事件

根据需要直接对全部数据进行分析,可视为总体分析。

三、监测模式的分类

根据运行机制中所包含的主题词,将监测系统分为 4 类,并总结出对应的监测模式,分别为:数据链接、监测员网络、自动随访系统和研究项目联盟。各模式的运行机制及其代表系统如表 5 所示。

四、不同监测模式的优缺点比较

上述 4 种主动监测模式在运行过程中因为采用不同的方法和技术,决定了其不同的优势和不足。如表 6 所示,数据链接模式以现有数据资源为依托,采用基于分布式数据库的荟萃分析,能够大大提高监测效率,但与此同时,多源数据的整合与分析对方法技术的要求远高于其他模式,是这一模

表 4 全球现有的疫苗上市后安全性主动监测系统的运行机制

监测系统	信息采集	数据处理	存储和传输	数据分析
VSD	各监测机构按照统一要求从本地医疗数据库中提取所需的数据集	协调机构编制数据词典对数据集进行标准化,使用转码技术对个体身份进行匿名化	原始数据和分析数据集均存储于各监测机构的本地服务器,通过网络中介服务器或 SAS 远程连接实现与协调机构的交互操作	协调机构经由交互渠道向各监测机构发送统一的分析程序,并在其本地服务器上运行,对数据集进行分析,分析结果通过交互渠道传回协调机构进行合并分析
IMPACT	各哨点医院的监测员每天通过查阅入院记录识别 AEFI 并进行现场调查收集信息,填写纸质病例报告表	病例报告通过编号对个体身份进行匿名化	病例报告定期由哨点医院寄送至协调机构,由协调机构对信息进行核查并录入中心数据库	协调机构根据需要需要使用中心数据库开展分析和研究
VVSD	各级诊所、医院和接种站按照统一要求从本地数据库中提取所需的数据集,或补充录入所需的病例信息和接种信息	未见报告	原始数据存储在诊所、医院和接种站,分析数据集定期传输至协调机构的中心数据库	协调机构在中心数据库中将医疗记录与接种信息进行匹配,并根据需要开展分析和研究
PAEDS	各哨点医院的监测员每天通过查阅入院记录识别 AEFI 并进行现场调查收集信息,填写电子病例报告表	病例报告使用转码技术对个体身份进行匿名化	原始病例报告存储于各哨点医院的本地数据库,匿名化报告定期传输至协调机构的中心数据库	协调机构根据需要需要使用中心数据库开展分析和研究
VAESCO	各国监测机构按照统一要求从本国数据库中提取用于所需的数据集,或补充录入所需的病例信息和接种信息	使用统一的数据转换与录入软件对原始数据进行标准化和匿名化	分析数据集存储于各国监测机构的本地服务器,通过网络连接与协调机构实现交互操作	各国监测机构使用统一的分析软件和程序对本地数据集进行分析,分析结果传输至协调机构进行合并分析
RTIMS	各接种站收集受种者联系方式,并在接种后通过邮件或短信向受种者发送电子调查问卷,收集 AEFI 相关信息	未见报告	问卷信息从受种者录入端口实时传输至协调机构的中心数据库	协调机构根据需要需要使用中心数据库开展分析和研究
PRISM	各医保公司从当地免疫信息系统中匹配其客户的接种记录后,按照统一要求从本地数据库中提取所需的数据集	协调机构编制通用数据模型对数据集进行标准化,通过分配随机数对个体身份进行匿名化	原始数据和分析数据集均存储于各医保公司的本地服务器,通过云端安全门户实现与协调机构的交互操作	协调机构将统一的分析程序上传至云端,各医保公司下载程序并在本地服务器上运行,对数据集进行分析,分析结果上传至云端,协调机构从云端下载结果并进行合并分析
VAMPSS	各研究机构按照统一的数据采集要求,对各自研究项目的对象进行电话访谈,并从医院和接种站收集个体的相关信息	未见报告	研究数据存储在研究机构的数据库	各研究机构根据协调机构制定的统一研究方案对项目数据进行分析,分析结果提交协调机构审核并进行合并分析
ASCA	哨点医院的监测员每天通过查阅入院记录识别 AEFI 并进行现场调查收集信息,填写病例报告表	未见报告	病例报告存储于哨点医院数据库(仅有一家哨点医院,既是监测机构也是协调机构)	协调机构根据需要需要使用数据库开展分析和研究
VISION	协调机构通过协议拥有各合作机构数据库的获取通道并将各数据库中的个体信息进行匹配链接,提取出所需的数据集	未见报告	原始数据存储在合作机构数据库,分析数据集存储在协调机构	协调机构根据需要需要使用数据集开展分析和研究
Aus VaxSafety	各接种站安装统一的自动随访系统,接种时录入受种者联系方式,自动随访系统在接种后特定时间点通过邮件或短信向受种者发送电子调查问卷,收集 AEFI 相关信息	电子问卷通过编号对个体信息进行匿名化	问卷信息从受种者录入端口实时传输至随访系统开发公司的后台数据库,匿名化数据定期传输至协调机构的中心数据库	协调机构根据需要需要使用中心数据库开展分析和研究

注: VSD: 疫苗安全数据链接; IMPACT: 免疫接种主动监测项目; VVSD: 越南疫苗安全数据链接; PAEDS: 儿科疾病强化主动监测; VAESCO: 疫苗不良事件监测与沟通; RTIMS: 免疫接种实时监测系统; PRISM: 上市后疫苗安全快速监测系统; VAMPSS: 孕期疫苗与药物监测系统; ASCA: 儿童免疫接种不良事件主动监测; VISION: 安大略疫苗与接种监测; Aus VaxSafety: 澳大利亚疫苗安全监测项目; AEFI: 免疫接种不良事件

式在发展中国家应用的一个主要障碍。与之相反,监测员网络模式对方法技术的要求较低,并且所收集的信息与利用现有数据库相比更具有针对性,但巨大的人力资源投入是其在实际开展中面临的主

要困难。自动随访系统具有和监测员网络相同的优势,同时还能弥补监测员网络的不足,节约人力成本,但由于其采集的病例报告是来自受种者而非专业的调查员,信息的准确性和可信度有所欠缺。

表 5 疫苗安全主动监测模式

监测模式	信息采集	数据存储	数据分析	监测系统
数据链接	依托多源数据库,匹配提取个体诊疗和接种信息	分布式数据库	荟萃分析	VSD/VVSD/VAESCO/ PRISM/VISION
监测员网络	以可疑病例为目标,追溯调查接种记录	中心数据库	总体分析	IMPACT/PAEDS/ASCA
自动随访系统	以受种者为目标,随访调查不良事件	中心数据库	总体分析	RTIMS/AusVaxSafety
研究项目联盟	依托多个大型流行病学研究项目,调查收集个体诊疗和接种信息	分布式数据库	荟萃分析	VAMPSS

注:VSD:疫苗安全数据链接;IMPACT:免疫接种主动监测项目;VVSD:越南疫苗安全数据链接;PAEDS:儿科疾病强化主动监测;VAESCO:疫苗不良事件监测与沟通;RTIMS:免疫接种实时监测系统;PRISM:上市后疫苗安全快速监测系统;VAMPSS:孕期疫苗与药物监测系统;ASCA:儿童免疫接种不良事件主动监测;VISION:安大略疫苗与接种监测;AusVaxSafety:澳大利亚疫苗安全监测项目

表 6 四种主动监测模式的优缺点比较

监测模式	优点	缺点
数据链接	监测样本量大、节约人力成本、信息安全度高、研究效率高	覆盖范围受限、信息针对性弱、方法技术要求高、建设资金投入大
监测员网络	信息针对性强、信息可信度高、方法技术要求低	覆盖范围受限、监测样本量小、人力成本高
自动随访系统	覆盖范围不受限、信息针对性强、节约人力成本	监测样本量小、信息可信度低、信息安全度低
研究队列整合	信息可信度高、方法技术要求较低、信息安全度高、研究效率较高	覆盖范围有限、监测样本量小、信息针对性弱

研究项目联盟与数据链接一样是利用现有数据资源,并且对方法技术的要求相对较低,但其数据资源是传统的流行病学研究而非电子医疗数据库,研究效率不及数据链接模式。

讨 论

本研究基于文献资料共识别出全球 11 个疫苗上市后安全性主动监测系统。通过对各监测系统的解构和分析,发现目前疫苗安全主动监测的发展具有 3 个共同特点:(1)多方协作是构建主动监测系统的前提:本研究所识别的监测系统均由多个机构共同构建和运行。美国 VSD 系统通过国家疾控中心与 9 家大型医疗服务组织签订合作协议而构建。加拿大免疫接种主动监测项目(Immunization Monitoring Program ACTive, IMPACT)系统则依托全国 12 家儿童医院形成监测网络。这些主动监测系统不仅参与的组织机构数量多,机构性质也具有多样性,包括行政管理部门、学术科研单位和医疗服务组织,不同性质的机构在监测系统中承担不同的职能,可充分满足主动监测对资金、数据、技术等不同方面的要求。(2)利用多源数据是开展主动监测的核心:基于多方协作的基础,主动监测系统的数据来源十分丰富。本研究中的监测系统均具有多个数据来源,其中欧洲的疫苗不良事件监测与沟通(Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication, VAESCO)系统有来自 9 个国家的 20 多个数据来源。丰富的数据来源有利于全面发

现 AEFI 病例,弥补被动监测漏报率高的缺陷。同时,不同来源的数据可相互补充,提高信息的完整性,是主动监测的重要优势。(3)实现实时监测是主动监测发展的趋势:主动监测的优势不仅在于全面地收集信息,更在于能够及时发现安全风险信号。本研究中,IMPACT 和 PAEDS 系统要求监测员每天查阅入院记录以及及时发现 AEFI 病例;免疫接种实时监测系统(Real Time Immunization Monitoring System, RTIMS)和澳大利亚疫苗安全监测项目(AusVaxSafety)系统可在接种后 3 d 内向对受种者进行自动随访;VSD 系统则开发了快速循环分析(Rapid Cycle Analysis, RCA)技术,可对分布式数据库进行接近实时的前瞻性分析^[25]。尽管各监测系统采取的手段不同,但其均是朝实时监测的方向发展,以充分实现上市后安全性监测的目的和意义。

与此同时,尽管部分发达国家已累积了不少成功经验,但在全球范围内,疫苗安全主动监测的发展尚处于初步探索阶段,仍面临诸多挑战。总体来看,主动监测系统的建设成本和技术要求较高,是目前阻碍疫苗安全主动监测系统在全球范围内尤其是发展中国家推广与发展的主要障碍。本研究总结了当前 4 种主要的主动监测模式,不同模式具有不同的运行条件和优缺点。我国作为发展中国家,需在充分了解不同监测模式的基础上,结合我国现有的基础设施和疫苗监管工作的实际需要,选择恰当监测模式作为借鉴,以提出构建疫苗上市后安全性主动监测系统的具体方案。

全球疫苗上市后安全性主动监测的实践形式

多样,在组织结构、数据特征和运行机制上存在显著差异,形成了数据链接、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。总体上,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,是当前各类疫苗安全主动监测系统的共同特点。发展中国家需结合自身实际情况,选择合适的监测模式,加速构建疫苗安全主动监测系统,以提高疫苗安全监管的效率和效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Vaccine safety basics (e-learning courses): glossaries [EB / OL]. [2019-01-25] <http://vaccine-safety-training.org/glossary.html>.
- [2] Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison[J]. *J R Soc Med*, 1991, 84(6): 341-344. DOI:10.1177/014107689108400612.
- [3] Isaacs D, Lawrence G, Boyd I, et al. Reporting of adverse events following immunization in Australia[J]. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41(4): 163-166. DOI: 10.1111 / j.1440-1754.2005.00580.x.
- [4] 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.
- [5] Weaver J, Willy M, Avigan M. Informatic tools and approaches in postmarketing pharmacovigilance used by FDA [J]. *AAPS J*, 2008, 10(1): 35-41. DOI: 10.1208 / s12248-007-9004-5.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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(2): 221-229, 237.
- [9] 王亚丽,董铎,王丹,等.美国疫苗上市后安全性监测给我们的启示[J]. *中国药事*, 2015, 29(9): 908-911. DOI: 10.16153 / j.1002-7777.2015.09.005.
- [10] Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, et al. Guidance for conducting systematic scoping reviews[J]. *Int J Evid Based Healthc*, 2015, 13(3): 141-146. DOI: 10.1097 / XEB.000000000000050.
- [11] Heinger U, Holm K, Caplanus I, et al. Guide to active vaccine safety surveillance: Report of CIOMS working group on vaccine safety -executive summary[J]. *Vaccine*, 2017, 35(32): 3917-3921. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.033.
- [12] Gale NK, Heath G, Cameron E, et al. Using the framework method for the analysis of qualitative data in multi-disciplinary health research[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2013, 13: 117. DOI: 10.1186/1471-2288-13-117.
- [13] Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2008, 8: 45. DOI: 10.1186/1471-2288-8-45.
- [14] 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.
- [15] Scheifele DW, Halperin SA. Immunization monitoring program, active: a model of active surveillance of vaccine safety[J]. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2003, 14(3): 213-219. DOI: 10.1016/S1045-1870(03)00036-0.
- [16] Ali M, Rath B, Thiem VD. Vaccine safety monitoring systems in developing countries: an example of the Vietnam model[J]. *Curr Drug Saf*, 2015, 10(1): 60-67. DOI: 10.2174 / 157488631001150407110644.
- [17] Zurynski Y, McIntyre P, Booy R, et al. Paediatric active enhanced disease surveillance: a new surveillance system for Australia[J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(7): 588-594. DOI: 10.1111/jpc.12282.
- [18] Eurosurveillance editorial team. ECDC in collaboration with the VAESCO consortium to develop a complementary tool for vaccine safety monitoring in Europe [J]. *Euro Surveill*, 2009, 14(39): 19345. DOI:10.1007/s10096-009-0777-6.
- [19] Salmon DA, Akhtar A, Mergler MJ, et al. Immunization-safety monitoring systems for the 2009 H1N1 monovalent influenza vaccination program[J]. *Pediatrics*, 2011, 127 Suppl 1: S78-86. DOI: 10.1542/peds.2010-1722L.
- [20] Nguyen M, Ball R, Midhun 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.
- [21] Schatz M, Chambers CD, Jones KL, et al. Safety of influenza immunizations and treatment during pregnancy: the Vaccines and Medications in Pregnancy Surveillance System[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(6 Suppl 1): S64-68. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.01.047.
- [22] Thoon KC, Soh SB, Liew WK, et al. Active surveillance of adverse events following childhood immunization in Singapore [J]. *Vaccine*, 2014, 32(39): 5000-5005. DOI: 10.1016 / j. vaccine.2014.07.020.
- [23] 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.
- [24] Pillsbury A, Cashman P, Leeb A, et al. Real-time safety surveillance of seasonal influenza vaccines in children, Australia, 2015 [J]. *Euro Surveill*, 2015, 20(43). DOI: 10.2807 / 1560-7917.ES.2015.20.43.30050.
- [25] Davis RL. Vaccine safety surveillance systems: critical elements and lessons learned in the development of the US vaccine safety datalink's rapid cycle analysis capabilities[J]. *Pharmaceutics*, 2013, 5(1): 168-178. DOI: 10.3390 / pharmaceutics5010168.

(收稿日期:2019-01-30)

(本文编辑:梁明修)