



备忘录

目的: 本备忘录可作为对严重的免疫接种后不良事件（包括群体性事件）进行系统、标准化因果关系评估的指南，主要供国家级（或省级）工作人员使用。

免疫接种后不良事件因果关系评估概述

所有报告的免疫接种后不良事件都需要核实诊断、编码、审查、核对整理和储存；如果是严重的免疫接种后不良事件，则需要进行系统、标准化因果关系评估。许多免疫接种后不良事件包括严重的免疫接种后不良事件都可能是偶合的，而其它一些不良事件则公认与疫苗有关（例如与口服脊髓灰质炎疫苗相关的麻痹性脊髓灰质炎 [VAPP]）。

因果关系评估对免疫接种后不良事件资料的系统审查，以确定事件与接种的疫苗之间因果关联的可能性。

因果关系评估是免疫接种后不良事件监测的一个至关重要的部分，有助于增强对国家免疫规划的信心。免疫接种后不良事件是否由疫苗或接种过程造成，决定了处理该事件所需要的步骤（如果需要的话）。

因果关系评估对下列方面至关重要：

- 1) 发现紧急问题以进行调查/采取行动；
- 2) 查明免疫规划和疫苗批次方面的问题；
- 3) 发现指示信号以开展可能的追踪和研究；
- 4) 估计严重的免疫接种后不良事件基础发生率；
- 5) 比较不同疫苗产品之间的免疫接种后不良事件；
- 6) 确认颁发许可证前免疫接种后不良事件的资料。

因果关系评估结果有助于卫生保健工作者提高对疫苗相关风险的认识；它与对免疫接种好处的认识相结合，构成向家长和/或受接种者提供疫苗信息的基础。

因果关系评估的质量取决于(1)免疫接种后不良事件病例报告的质量和报告系统的有效性，以及(2)因果关系审查过程的质量。质量不高的因果关系评估可导致错误的结论、危机以及对国家免疫规划失去信任。

疫苗与药物不良事件因果关系评估的比较

许多安全性监测系统同时监测疫苗和药物产品，但在两者之间存在重要的差别，这些差别会影响到因果关系评估。

- **疫苗**给予健康人群，并且大多数是易受伤害的年龄（婴儿）；它们具有选择性，构成复杂（生物产品），除药理学方面的考虑外还有免疫学方面的考虑，有可能引起它们要预防的疾病（例如 VAPP），暴露期短，应答时间“长”，“轻度”不良事件也非常重要，因为它们可能表明存在免疫过程失误。
- **药物**给予患病人群，并且大多数为成人，它们极少具有选择性，可激发/去激发/再激发，系化学产品，主要是药理学方面的考虑，暴露期较长，已报告发生许多不良事件，有许多类药物，并且轻度不良事件一般不是那么重要。

疫苗不良事件因果关系评估所需专业知识不同于药物不良事件因果关系评估所需专业知识。

免疫接种后不良事件常规审查和鉴别分类

所有免疫接种后不良事件都必须由训练有素的免疫规划工作人员进行筛查和鉴别分类以确定随后所需步骤（追踪、行动、添加到数据库、分析、提交进行系统因果关系评估等）。

必须对免疫接种后不良事件进行审查，以核实其诊断及其与免疫接种的时间关系，并根据标准化的国家病例定义¹对它们进行分类。

¹ 可从布赖顿合作网页(www.brightoncollaboration.org)获得某些免疫接种后不良事件的标准化病例定义。鼓励大家使用这些定义，尤其是那些需要进行系统、标准化因果关系评估的严重病例。

系统因果关系评估

下文确定的**所有严重的免疫接种后不良事件和指示信号**都需要开展系统因果关系评估(见第2页核查清单第三部分)。

严重的免疫接种后不良事件¹:

- 1) 世界卫生组织关于药物和疫苗不良事件的标准定义是“任何导致死亡、住院或住院时间延长、持久性或严重的残疾/功能损害，或危及生命的不良医学事件”。
- 2) 其它需要进行系统因果关系评估的免疫接种后不良事件有：
 - 可能由免疫过程失误造成的免疫接种后不良事件，例如**群体性的**细菌性脓肿；
 - 接种后 30 天内发生、产品说明中未注明的严重的**难以解释的免疫接种后不良事件**；
 - 引起家长或社会严重关注的事件。

指示信号: 所报告的关于免疫接种后不良事件与疫苗之间可能存在因果关系、或这种关系是以往未知的或未完整记载过的信息。

世界卫生组织关于因果关系的分类³

利用逐步分析指南(见第2页核查清单第三部分)以确定类型。

非常可能/肯定⁴: 与疫苗接种具有合理时间关系，并且无法用共存疾病或其它药物或化学品来解释的临床事件。

很可能: 与疫苗接种具有合理时间关系，不太可能归因于共存疾病或其它药物或化学品的临床事件。

可能: 与疫苗接种具有合理时间关系，但也可能用共存疾病或其它药物或化学品来解释的临床事件。

不太可能: 与疫苗接种的时间关系使因果关系不太可能，但用基础疾病或其它药物或化学品来解释也较为勉强的临床事件。

无关: 时间关系不支持，而且可用基础疾病或其它药物或化学品进行合理解释的临床事件。

不可分类: 信息不足而无法评估和查明原因的临床事件。

¹ “重度的”与“严重的”不同义。

² “群体性”系指在时间、地点和/或接种疫苗方面相关的两个或两个以上免疫接种后不良事件。

³ 根据世界卫生组织网页 <http://www.who.umc.org/index2.html> 上的分类改编而成，以适用于疫苗。

⁴ 在极少数有充分证据的情况下因果关系可以是肯定的，例如通过分离到疫苗株来肯定VAPP或与腮腺炎疫苗有关的无菌性脑膜炎。

☑ 核查清单

一、准备工作

- 建立一个**集中化的系统**以核实诊断、审查、编码、核对整理、储存报告和分析免疫接种后不良事件资料。
- 建立**国家（技术）咨询委员会**。确保进行高质量审查所需要的独立性、技术专业知识的广度和深度。向该委员会提供行政支持。
- 采用标准的免疫接种后不良事件**病例定义**（如能获得可采用布赖顿合作定义，或国家病例定义）。从规划的角度确定**指示信号**。
- 确定将免疫接种后不良事件病例提交委员会进行系统因果关系评估的**常规程序**和执行标准。
- 确定召开系统因果关系评估**会议的频度**和例外（即紧急）审查的启动标准。
- 根据因果关系评估提出的建议制定**行动进程**。

二、在区域/国家级接收和处理报告

- **免疫接种后不良事件初步审查**：核实诊断，事件与免疫接种的时间关系，事件是否符合定义，事件是否符合提交系统、标准化因果关系评估的标准（见第1页系统因果关系评估）。编码、核对整理、储存报告和分析资料。
- 对于提交系统、标准化因果关系评估的病例：及时核实病例信息和收集更多资料。准备供审查用的病例卷宗，例如使卷宗中的信息匿名化。

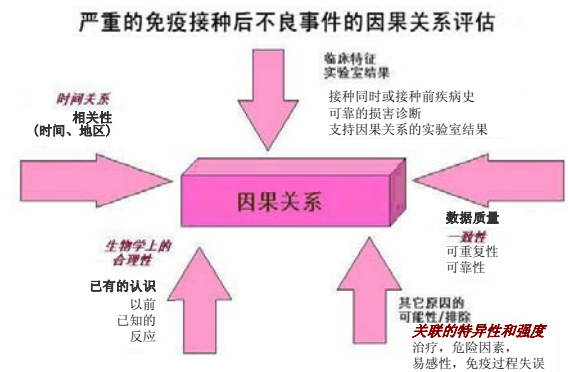
三、利用下面的逐步分析指导开展系统、标准化因果关系评估

- 1. **核实报告理由**：诊断；是否严重。
- 2. **评价和评估因素**
 - 2.1 是否是已知的与疫苗有关的事件？
（事件的一致性、关联强度）
 - 2.2 该不良事件发生的频率是多少？十分常见 (>1/10)；常见 (>1/100)；不常见 (>1/1 000)；罕见 (>1/10 000)；十分罕见 (<1/10 000)，或以往未曾报告过。
 - 2.3 是否已知其它疾病也可发生类似事件？**（关联的特异性）**
 - 2.4 该事件是否可用疫苗生物学特性解释？**（生物学上的合理性）**
 - 2.5 接种至事件的时间间隔是否与事件相一致？**（时间关系）**
 - 2.6 患者过去是否有过类似症状？
 - 2.7 是否在接种同时或接种前有药物治疗史？
 - 2.8 是否在接种同时或接种前有疾病史？
 - 2.9 是否有可影响事件发生的其它因素？
- 3. **利用世界卫生组织标准（见第1页）确定因果关系类型。**
 - 3.1 这是否是一种过去未知的与该疫苗相关的事件？
 - 3.2 这是否是新的事件？
 - 3.3 是否缺乏充足资料以得出更明确的结论？
 - 3.4 如能获得更多资料，对该病例进行第二次审查是否有帮助？
 - 3.5 根据对（本部分）上述问题的解答，该事件最符合世界卫生组织分类的哪种类型？注意，不是采用数字表达的打分。
- 4. **准备一份简短的事件总结。**
- 5. **根据审查提出的建议采取行动。**
- 6. **考虑将该事件用于教育目的。**
- 7. **向免疫规划工作人员、国家监管当局以及其它方面（酌情）通报结果。**

四、群体性免疫接种后不良事件的系统因果关系评估过程

- 确定群体性事件病例定义，核实病例是否满足定义要求。
- 按照上述第三部分1-7点开展系统因果关系评估，包括采取行动。
- 确定事件频率是否符合预期、增加、减少、以前未确认或是新事件。

严重的免疫接种后不良事件因果关系评估



因果关系评估的挑战和可能的问题

1. 因果关系评估未进行，或进行得不系统、未由训练有素的人员进行和/或未及时进行。
2. 免疫接种后不良事件报告中的信息有限，无法进行因果关系评估。
3. 负责正式因果关系评估的审查委员会缺乏所需的专业知识和/或独立性，损害了其可信性。
4. 在因果关系评估后未从整体上分析所发生的免疫接种后不良事件，可影响及时发现群体性事件和可能的免疫过程失误。
5. 缺乏传播结果的技巧，未能针对所有的目标受众，或缺乏外交和/或文化敏感性。

所有这些都可能导致人们对疫苗安全性的信心降低，从而损害免疫规划的可信性。

若干建议

1. 确保根据可获得的最佳病例资料及时审查病例：*趁记忆仍然“清晰”时，在收到报告后迅速要求关于病例的补充资料。*
2. 确保及时进行鉴别分类，对严重的免疫接种后不良事件及时提交专家进行系统因果关系评估。
3. 需要免疫规划专业的参与，以保证可靠的、高质量的审查、评估和分析。
4. 根据因果关系评估后提出的建议采取行动，以确保规划的安全性和可信性。
5. 就事件的过程和结果向利益相关各方和媒体进行反馈和有效的交流是至关重要的，以避免误解。

可通过免疫、疫苗和生物制品司从世界卫生组织获得因果关系评估的帮助。关于免疫接种后不良事件监测、调查、处理和因果关系评估以及关于疫苗安全性交流的更多信息，可从网页http://www.who.int/immunization_safety/en/读取。

世界卫生组织
免疫、疫苗和生物制品司
20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Switzerland
传真：+41 22 791 4210