

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.11.026

基于美国不良事件报告系统数据库的吉非替尼 不良反应信号挖掘*

戴冰^{1,2}, 杨洋¹, 杨甜^{1,2}, 占美¹, 吴斌¹, 徐琰^{1,Δ}

(1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 挖掘吉非替尼上市后的不良反应(ADR)信号,为其临床安全用药提供参考。方法 采用报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR)对美国不良事件报告系统(FAERS)中2004年第1季度至2018年第4季度报告数不低于3的吉非替尼药品不良事件(ADE)报告进行数据挖掘和信号检测。结果 共挖掘到吉非替尼 ADE 报告 19 610 份, ROR 法及 PRR 法共识别到 311 个信号,最终纳入 ROR 值前 50 个信号进行分析;挖掘出的信号较强,与吉非替尼相关的 ADR 累及 13 个系统/器官。结论 临床使用吉非替尼时,除应密切关注胃肠道、皮肤及皮下组织类疾病等安全问题外,还应警惕各类神经系统疾病、心脏器官疾病等潜在 ADE 及间质性肺炎等严重 ADR。

关键词:肺癌;不良反应信号;比例失衡法;吉非替尼;药品不良事件;药品不良反应

中图分类号:R95;R979.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)11-0092-04

Data Mining of Adverse Drug Reactions of Gefitinib Based on the FAERS Database

DAI Bing^{1,2}, YANG Yang¹, YANG Tian^{1,2}, ZHAN Mei¹, WU Bin¹, XU Ting¹

(1. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To explore the adverse drug reaction(ADR) signals of gefitinib after launching and to provide references for its safe clinical medication. **Methods** Using reporting odds ratio(ROR) and proportional reporting ratio(PRR), data mining and signal detection were performed on gemfitini-related adverse drug events(ADEs) reports in the FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) of the United States with the number of reports ≥ 3 from 2004Q1-2018Q4. **Results** A total of 19,610 gefitinib-related ADEs reports were excavated, 311 signals were identified by ROR method and PRR method, and finally the first 50 ROR values were included for analysis. The signal involved 13 systems/organs. **Conclusion** In the clinical use of gefitinib, in addition to paying close attention to the safety problems of gastrointestinal tract, skin and subcutaneous diseases, it is also necessary to be alert for the occurrence of various potential ADEs such as nervous system diseases and heart organ diseases, as well as severe ADRs such as interstitial pneumonia.

Key words: lung cancer; adverse reaction signal; unbalanced proportion method; gefitinib; adverse drug event; adverse drug reaction

吉非替尼是第一个用于治疗非小细胞肺癌的分子靶向药物,通过选择性地抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶的信号传导通路而发挥作用。随着吉非替尼纳入医保目录及“4+7城市带量采购”政策的扩面,其价格大幅下降,市场份额及临床使用占比不断扩大。由于抗癌药物上市前研究纳入患者数量的局限性,试验对象年龄范围窄,且分子靶向药上市时间不长,对其不良反应的研究仍缺乏数据,一些发生频率低于1%的药品不良反应(ADR)和一些需要较长时间应用才能发现的 ADR 较难被识别。故药品上市后,通过 ADR 数据库发掘 ADR 信号,可弥补临床研究的不足。美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库是一个自发报告系统(SRS),涵盖了数百万份关于不良事件(ADE)的病例报告,用于药物警戒,反映药物的安全性^[1-4]。本研究中利用 FAERS 数据库评估吉非替尼的 ADR,旨在为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据来源于 FAERS 数据库中的 ADR 信息,收集数据库中 2004 年第 1 季度至 2018 年第 4 季度的数据。FAERS 数据库包括患者人口和行政信息(DEMO)、药物/生物信息(DRUG)、不良反应事件(REAC)、患者转归(OUTC)、报告来源(RPSR)、药物治疗开始和结束日期(THER)、使用/诊断的适应证(INDI)。FAERS 数据库结构符合国际安全报告准则。

1.2 研究方法

关于药物 ADR 信号检测的数据挖掘,目前国内外应用最广泛的方法主要是比例失衡法^[5]。其原理是通过比较目标药物-事件的出现频率与背景频率的差异,当目标药物发生某个事件的频率高于背景频率且在设定的阈值内,就认为产生了 1 个信号。比例失衡法主要包括报告比值比法(ROR)、比例报告比值比法(PRR)、贝

*基金项目:2018 年肿瘤药事质控标准研究项目[Z19SCHX202]。

第一作者:戴冰,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)wanjxls@163.com。

^Δ通信作者:徐琰,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学与循证药学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

叶斯法中的贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)和模糊贝叶斯伽马-泊松收缩论(GPS)。其中,ROR法和PRR法可减少由于对照组选择造成的偏倚风险且可计算相对危险度^[6]。本研究在四格表的基础上(见表1),采用ROR法和PRR法,再根据公式 $ROR = (a/c)/(b/d)$, $PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ 进行计算。ROR值和PRR值数值越大,信号就越强,表明目标药物与该ADR间的统计学联系越强。

1.3 数据处理方法

由于自发呈报系统(SRA)的ADR描述用语多样、不统一,故通常采用特定的术语集或字典对其进行重新编码,将原本复杂多样的ADR描述用语标准化,便于进行统计。FAERS中的首选术语(PT)应用的是国际医学用语字典(MedDRA)编码,为了避免对相同的ADR重复统计,本研究中也采用MedDRA对报告中的事件描述进行标准化,以系统/器官分类(SOC)和首选术语(PT)作为分析描述的对象。删除报告中报告数小于3的首选术语,对四格表(表1)中的各值进行统计,根据ROR法和PRR法的公式计算相应信号值及95%CI。其中,ROR法信号的识别方法为: $a \geq 3$,双侧检验95%CI

下限 ≥ 1 ;PRR法出现信号的识别: $a \geq 3$,PRR值 ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4\{\chi^2 = [(ad-bc) \times (ad-bc) \times (a+b+c+d)] / [(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)]\}$ 。筛选出ROR值排列前50的ADR进行统计与分析。

表1 比例失衡法所用四格表

药品种类	目标药品 ADR 报告数	其他药品 ADR 报告数	合计
目标药品	a	b	a+b
其他药品	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

2 结果

2.1 ADR信号

得到吉非替尼为首要怀疑的ADR报告19610例,共挖掘出311个ADR信号,对吉非替尼ROR值排名前50位的ADR信号进行分析,详见表2。

2.2 ADR信号累及系统/器官

将ROR值排名前50的信号按世界卫生组织(WHO)术语集与累及系统/器官一一对应,挖掘出的信号较强,且与吉非替尼相关的ADR累及13个系统(见表3),其中信号较多的系统为感染及侵染类疾病(8),呼吸系统、胸及纵隔疾病(8),皮肤及皮下组织类疾病(9),

表2 吉非替尼信号强度排名前50位的ADR信号

首选术语	报告数(a)	ROR值(95%CI下限)	PRR值(95%CI下限)	首选术语	报告数(a)	ROR值(95%CI下限)	PRR值(95%CI下限)
线粒体天门冬氨酸氨基转移酶升高	9	7.225(1.560, 71)	7.213.88(1.558, 96)	白质脑病	23	17.25(11.43)	17.18(11.40)
气肿性膀胱炎	5	151.36(60.48)	151.23(60.48)	睫毛生长	6	17.07(7.63)	17.05(7.63)
癌性淋巴管炎	37	113.27(81.08)	112.55(80.73)	脂溢性皮炎	7	15.94(7.57)	15.92(7.56)
恶性心包积液	4	89.12(32.55)	89.06(32.55)	PO ₂ 降低	9	15.55(8.06)	15.53(8.06)
皮肤干燥症	6	85.97(37.8)	85.88(37.79)	内生毛	3	15.52(4.98)	15.51(4.98)
甲沟炎	58	49.32(37.93)	48.83(37.65)	肺门淋巴结病	4	15.10(5.64)	15.09(5.64)
肾上腺转移	12	46.67(26.28)	46.58(26.25)	细菌性肺炎	28	14.45(9.95)	14.38(9.92)
乏脂性湿疹	6	44.99(19.98)	44.95(19.98)	动脉炎	3	13.79(4.42)	13.78(4.42)
放射性肺炎	15	41.07(24.58)	40.96(24.55)	感染性胸腔积液	4	13.62(5.09)	13.61(5.09)
痤疮样皮炎	67	36.19(28.37)	35.78(28.12)	内生甲	10	13.46(7.22)	13.44(7.22)
支气管胸膜瘘	3	35.12(11.19)	35.10(11.19)	指甲折断	25	13.36(9.00)	13.31(8.98)
血β-D-葡萄糖升高	4	32.24(11.98)	32.22(11.98)	胸腔积液	3	13.22(4.24)	13.21(4.24)
间质性肺疾病	364	29.09(26.13)	27.32(24.71)	胃黏膜损伤	3	13.04(4.18)	13.03(4.19)
出血性膀胱炎	33	26.78(18.97)	26.64(18.9)	毛囊炎	16	12.67(7.74)	12.64(7.73)
气肿	4	26.62(9.91)	26.61(9.91)	干燥病	4	12.58(4.70)	12.57(4.70)
角膜糜烂	5	25.39(10.49)	25.37(10.49)	肺实变	12	12.43(7.04)	12.41(7.04)
化脓性肉芽肿	4	25.06(9.33)	25.05(9.33)	颅神经疾病	3	12.34(3.96)	12.33(3.96)
操作后腹泻	3	23.36(7.47)	23.35(7.47)	卵巢肿块	3	11.97(3.84)	11.96(3.84)
脓皮病	3	23.02(7.36)	23.01(7.36)	脱甲	11	11.26(6.22)	11.24(6.21)
毛发稀少	7	22.07(10.46)	22.05(10.46)	十二指肠穿孔	3	10.89(3.50)	10.88(3.50)
指(趾)甲感染	9	21.12(10.94)	21.09(10.93)	血pH值升高	3	10.79(3.47)	10.78(3.47)
肠壁囊样积气	15	21.03(12.63)	20.98(12.62)	大肠溃疡	9	10.75(5.58)	10.73(5.58)
肝功能异常	207	19.87(17.28)	19.20(16.78)	眼睑刺激	5	10.61(4.40)	10.60(4.40)
难治性贫血伴原始细胞增多	3	17.95(5.75)	17.94(5.75)	肺泡出血	16	10.33(6.31)	10.31(6.31)
潜血	3	17.5(5.61)	17.49(5.61)	急性早幼粒细胞白血病	4	10.27(3.84)	10.26(3.84)

表3 吉非替尼 ADR 信号与累及系统/器官

累及系统/器官分类	有信号的首选术语(信号数)	药品说明书中的 ADR
肝胆系统疾病	线粒体天门冬氨酸氨基转移酶升高(9);肝功能异常(207)	丙氨酸氨基转移酶升高;天门冬氨酸氨基转移酶升高;总胆红素升高;肝炎
感染及侵袭类疾病	气肿性膀胱炎(5);甲沟炎(58);血β-D-葡聚糖升高(4);脓皮病(3);指(趾)甲感染(9);细菌性肺炎(28);感染性胸腔积液(4);毛囊炎(16)	无
各类神经系统疾病	白质脑病(23);颅神经疾病(3)	无
呼吸系统、胸及纵隔疾病	放射性肺炎(15);支气管胸膜瘘(3);PO ₂ 降低(9);胸腔积液(3);肺炎变(12);血pH值升高(3);肺泡出血(16);间质性肺疾病(364)	间质性肺病(ILD),常较严重(CTC3-4级),已有致死性病例报道
内分泌系统疾病	肾上腺转移(12)	无
皮肤及皮下组织类疾病	皮肤干燥症(6);乏脂性湿疹(6);痤疮样皮炎(67);毛发稀少(7);脂溢性皮炎(7);内生毛(3);内生甲(10);指甲折断(25);脱甲(11)	皮肤反应;脓疱疹,在红斑的基础上有时伴皮肤干燥发痒及皲裂;指甲异常;脱发;过敏反应,包括血管性水肿和荨麻疹;大疱状况,包括中毒性表皮坏死松解症,Stevens-Johnson综合征和多形性红斑;皮肤血管炎
全身性疾病及给药部位各种反应	气肿(4);干燥病(4)	虚弱;发热
肾脏及泌尿系统疾病	出血性膀胱炎(33)	无症状的血肌酐实验室值升高;蛋白尿;膀胱炎;出血性膀胱炎
生殖系统及乳腺疾病	卵巢肿块(3)	无
胃肠系统疾病	化脓性肉芽肿(4);腹泻(3);肠壁囊样积气(15);潜血(3);胃黏膜损伤(3);十二指肠穿孔(3);大肠溃疡(9)	腹泻;恶心,主要为轻度(CTC1级);呕吐;口干,多为轻度(CTC1级);继发性腹泻,恶心,呕吐或厌食的脱水;口干;胰腺炎,消化道穿孔
心脏器官疾病	恶性心包积液(4)	无
血管与淋巴管类疾病	动脉炎(3);癌性淋巴管炎(37);难治性贫血伴原始细胞增多(3);肺门淋巴结病(4);急性早幼粒细胞白血病(4)	出血,如鼻出血和血尿
眼器官疾病	角膜糜烂(5);睫毛生长(6);眼睑刺激(5)	结膜炎,眼睑炎和眼干;可逆的角膜糜烂,有时伴睫毛生长异常的角膜炎(0.12%)

胃肠系统疾病(7)。皮肤及皮下组织类疾病和眼器官疾病2个系统/器官与药品说明书常见ADR累及器官相同,在临床使用时需注意监测识别。

3 讨论

本研究中采用比例失衡法,为减少假阳性,同时使用ROR法和PRR法进行计算,并提高阈值,筛选出PRR法和ROR法重叠的信号。据文献[7]报道及药品说明书建议,吉非替尼最常见的ADR为腹泻和皮肤反应(包括皮疹、痤疮、皮肤干燥和瘙痒),与本研究结果相符。其中腹泻表现为剂量限制毒性,患者能耐受,无须停药。个别程度达到Ⅲ~Ⅳ级的腹泻,可对症治疗或短期停药。痤疮样皮疹为较常见的ADR,多在用药后1周出现,常规使用抗过敏药处理。DUDEK等^[8]研究提示,出现皮疹在某种程度上为机体对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂应答的结果,预示着更好的近期疗效。

本研究中识别出的各类神经系统疾病、心脏器官疾病等未在药品说明书罗列。对于神经系统疾病,检索发现,患者用药后出现幻听、幻视,意识障碍^[9]。文献[1,10]对57篇文献的荟萃分析显示,5.15%的吉非替尼用药患者发生神经和精神系统损害,另有2.94%的患者出现了心动过速、心动过缓、心肌梗死等ADR。对于此类ADR,在临床应用过程中应注意监测,提高警惕。

吉非替尼最严重的ADR为间质性肺炎,严重者可

致死。FDA对23000例使用吉非替尼的患者观察发现,在美国有0.3%的患者会发生间质性肺炎,1/3因其死亡;日本发生率则更高,有2%会出现该ADR。曲俊兵^[9]的研究结果显示,6例间质性肺炎患者中,最早在用药7d后发生,最晚发生于2个月后,但目前对于该ADR发生机制尚不清楚。随着肺损伤的发展,表皮生长因子受体酪氨酸激酶表达水平明显增加,并参与肺损伤的修复^[11],故推测吉非替尼对表皮生长因子受体酪氨酸激酶的抑制加重了肺部损伤。在临床应用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂类药物时,一旦发生可疑ADR,建议立即停药,并给予系统的抗感染和激素治疗。

随着分子靶向药物的广泛应用,对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂类ADR的研究日益紧迫,有效预防和治疗ADR,能更好地提高肿瘤患者的生活质量及治疗依从性。另外,只有全面识别表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的ADR,规范其处理原则,警惕易感人群,才能规避ADR的发生,或在其发生时能及时有效地进行处理,提高临床用药安全水平。

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] HERBST RS, HEYMACH JV, LIPPMAN SM. (2008) Lung cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1367-1380.