

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.01.028

基于 FAERS 的巴瑞替尼药品不良反应信号挖掘*

张 梨¹, 林劲松², 林彦全², 周后凤^{1△}

(1. 四川省成都市第五人民医院, 四川 成都 611130; 2. 西南医科大学, 四川 泸州 646000)

摘要:目的 促进巴瑞替尼的临床合理、安全用药。方法 采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统中2018年第2季度至2020年第4季度巴瑞替尼药品不良反应(ADR)报告进行数据挖掘。结果 得到ADR报告总数15 480 927份,其中首要怀疑药物为巴瑞替尼的报告数4 173份。共挖掘ADR信号1 162个,二次筛选最终检测出ADR信号数146个。累及16个器官/系统分类,其中新的ADR信号75个;ADR信号数量排名前3位分别为感染及传染类疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病,良性、恶性及性质不明的疾病;ADR报告数排名前3位的首选语分别为肺栓塞、带状疱疹、深静脉血栓形成,信号强度排名前3位分别为弥漫性大B细胞淋巴瘤Ⅳ期、带状疱疹脑膜炎、结核性胸膜炎。上报ADR例数最多的发生地区为欧洲,其次为亚洲和北美洲;女性多于男性;年龄≥45岁最多,占76.40%;用药剂量多为2 mg/d和4 mg/d;用药时长多为31~180 d,占24.03%;主要临床结局为住院时间延长。结论 使用巴瑞替尼时除需关注常见ADR,还应重视药品说明书中未涉及的新的ADR信号。用药期间需密切关注呼吸道、皮肤等部位严重感染及栓塞等,及时采取相应防范措施,避免发生严重ADR。

关键词:类风湿关节炎;巴瑞替尼;信号挖掘;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;药品不良反应

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)01-0106-04

Data Mining for Adverse Drug Reaction Signals Induced by Baricitinib Based on FAERS

ZHANG Li¹, LIN Jinsong², LIN Yanquan², ZHOU Houfeng¹

(1. Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611130; 2. Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000)

Abstract: **Objective** To promote the clinical rational and safe use of baricitinib. **Methods** The report odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) were used to conduct data mining for the adverse drug reaction (ADR) reports of baricitinib in the FDA adverse events reporting system (FAERS) from the second quarter of 2018 to the fourth quarter of 2020. **Results** A total of 15 480 927 ADR reports were obtained, including 4 173 reports that the primary suspected drug was baricitinib. A total of 1 162 ADR signals were mined, and 146 ADR signals of baricitinib were finally obtained by the secondary screening. A total of 16 organ/system classifications were involved with 75 new ADR signals. The top three organ/system classifications of baricitinib in the number of ADR signals were infectious diseases, respiratory system, chest and mediastinal diseases, benign, malignant and unknown diseases. The top three preferred terms in the number of ADR reports were pulmonary embolism, herpes zoster and deep venous thrombosis, and the top three ADR signals in the terms of signal intensity were diffuse large B-cell lymphoma stage IV, herpes zoster meningitis and tuberculous pleurisy. The largest number of reported ADR cases occurred in Europe, followed by Asia and North America. The incidence of ADR in women was higher than that in men, and that in the age ≥ 45 years old was the most (76.40%). ADR was mainly induced by the dosage of 2 mg/d and 4 mg/d, and the duration of 31-180 d (24.03%). The main clinical outcome of ADR was prolonged hospitalization. **Conclusion** During the use of baricitinib, we should not only pay attention to the common ADR, but also pay attention to the new ADR signals not involved in the drug instructions. During medication, we should pay close attention to the serious respiratory tract, skin infection and embolism, and take corresponding preventive measures in time to avoid the occurrence of serious ADR.

Key words: rheumatoid arthritis; baricitinib; signal mining; FDA adverse event reporting system; adverse drug reactions

类风湿关节炎(RA)是以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病,病理改变为关节滑膜炎和血管翳形成,导致关节软骨和骨侵蚀,出现关节畸形和功能丧失,致残率高^[1]。Janus激酶(JAK)家族在多种细胞因子、生长因子和激素的信号通路中发挥着重要作用,可将细胞因子信号从膜受体传递到细胞核,参与RA的发病过程。JAK抑制剂主要通过抑制JAK干扰下

游细胞因子的产生,从而阻止RA进展^[2]。巴瑞替尼为选择性JAK抑制剂,于2017年2月和2018年6月先后在欧洲和美国获批上市。巴瑞替尼片(商品名艾乐明,规格为每片2 mg)于2019年7月被国家药品监督管理局批准在中国上市,用于治疗对一种或多种抗风湿药物疗效不佳或不耐受的成人中重度活动性RA。巴瑞替尼临床应用时间较短,安全性研究数据相对较少。通过

*基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题[19PJ018]。

第一作者:张梨,女,博士,主管药师,研究方向为临床药学与药剂学,(电话)028-82726075(电子信箱)zljuly01@163.com。

△通信作者:周后凤,女,大学本科,主任药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电话)028-82726075(电子信箱)510823751@qq.com。

国家医保谈判,已成功被纳入2020年国家医保目录,将进一步提升其可及性和可负担性。本研究中采用数据挖掘技术,对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)中巴瑞替尼上市后的药品不良反应(ADR)信息进行挖掘与分析,以促进临床安全用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选取FAERS数据库2018年第2季度至2020年第4季度共11个季度的数据,采用Microsoft Office Access 2007软件构建查询数据库,使用简要的结构化查询语言,在需要使用其他数据库信息时,以Primaryid(ISR编码)的唯一性进行调用^[3]。

1.2 数据处理

限定药品通用名“baricitinib”和商品名“olumiant”,纳入首要怀疑药物为巴瑞替尼的报告。按照国际医学用语词典(MedDRA)术语对ADR报告中首选语进行系统器官分类(SOC),排除无法判读、不符合逻辑关系的首选语,去除重复报告和医疗器械、化妆品等非药物及名称不确定的报告,得到ADR报告总数及巴瑞替尼ADR报告数。

1.3 信号挖掘

采用比例失衡法中报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法进行数据挖掘^[4],比较目标药物-事件的出现频率与背景频率的差异,当目标药物事件的出现频率明显高于整个数据库的背景频率,并达到了设定阈值,即认为产生了1个信号。

数据筛选与计算时,将同名首选语进行合并,合并后筛选出报告数 ≥ 3 的首选语,记录筛选出首选语的报告数,即四格表中的a值^[5-6]。统计四格表中其余各值,并根据公式计算相应信号强度(ROR值的95%CI下限、PRR值的95%CI下限),计算后再将非ADR的首选语删除。为得到信号较强、较常出现的首选语,提高阈值,将有信号的首选语以例数 ≥ 3 且ROR值的95%CI下限 > 1 为条件进行二次筛选。

1.4 数据分析

将生成的ADR信号按首选语进行SOC整理。查找目标信号对应报告,统计患者用药信息,包括性别、年龄、ADR发生地区、用药剂量、用药时长、临床结局等。

2 结果

2.1 ADR累及器官/系统

通过数据库检索,得到ADR报告总数15 480 927份,其中首要怀疑药物为巴瑞替尼的报告数4 173份。通过信号分析并经ROR法和PRR法计算,共挖掘ADR信号1 162个。进一步提高信号阈值,二次筛选最终检测出ADR信号数146个,所得信号强度均重合,一致性良

好。由表1可知,巴瑞替尼ADR信号累及16个SOC,上报数量及ADR信号数较多的SOC排名前5位分别为感染及侵染类疾病481例,信号46个;呼吸系统、胸及纵隔疾病224例,信号16个;良性、恶性及性质不明的肿瘤86例,信号16个;各类检查81例,信号8个;血管与淋巴管类疾病78例,信号10个。

2.2 ADR信号挖掘

二次筛选后,巴瑞替尼ADR信号分别按其发生频次和信号强度进行排序,排名前20位首选语见表2。巴瑞替尼ADR报告数排名前5位的首选语分别为肺栓塞、带状疱疹、深静脉血栓形成、肺部炎症和间质性肺疾病;信号强度排名前5分别为弥漫性大B细胞淋巴瘤IV期、带状疱疹脑膜炎、结核性胸膜炎、耳部带状疱疹及葡萄球菌脓毒性关节炎。

2.3 ADR用药信息统计

以Primaryid(ISR编码)作为唯一识别,多份报告中保留1份,并保留“性别”“年龄”“ADR发生地区”“用药剂量”“用药时长”“临床结局”至少1项用药信息的报告,详见表3。上报ADR例数最多的发生地区为欧洲,其次为亚洲和北美洲;女性多于男性;年龄 ≥ 45 岁最多,占76.40%;用药剂量多为2 mg/d和4 mg/d;用药时长多为31~180 d,占24.03%;主要临床结局为住院时间延长。

3 讨论

3.1 ADR分析

巴瑞替尼最早在欧盟获批上市,美国食品药品监督管理局因对其安全性存有疑虑,直至研发公司重新提交新的安全性和有效性数据才予以批准上市^[7]。探索巴瑞替尼ADR发生规律和特点,对于预防、尽早发现并控制严重ADR有重要意义。

本研究结果提示,巴瑞替尼146个ADR信号累及16个SOC,其中包括药品说明书中未提及的各类损伤、中毒及手术并发症、各类神经系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、免疫系统疾病及耳及迷路系统疾病;发现新的ADR信号75个,占总信号数的51.37%。RA为全身性自身免疫性疾病,除关节受累外,其他系统如皮肤、肺、心脏、神经系统也可受累,导致间质性肺损害等^[8]。提示临床在使用巴瑞替尼时,应仔细甄别上述症状是否为药物相关ADR。

感染及侵染类疾病是上报ADR数量及信号数最多的SOC,包括结核、真菌、细菌及病毒所致的以呼吸、皮肤系统为主的全身各器官组织的感染。如发生严重感染,应暂停使用巴瑞替尼直至感染得到控制。肺栓塞和深静脉血栓形成是发生频次排名前5且信号强度较高的ADR。RA患者发生缺血性心血管疾病的风险比正常人

表1 巴瑞替尼 ADR 信号累及器官/系统及临床表现(*n* = 1 310)

Tab. 1 Organs/systems involved in ADR signals of baricitinib and their clinical manifestation(*n* = 1 310)

器官/系统分类	ADR 表现(例)	信号数 (个)	累计ADR 数(例)	占比 (%)
感染及侵袭类疾病	带状疱疹(56), 尿路感染(35), 耶氏肺孢子虫肺炎(32), 鼻窦炎(30), 感染(30), 脓毒症(26), 蜂窝织炎*(25), 病毒性肺炎(24), 口腔疱疹(15), 憩室炎*(15), 上呼吸道感染(14), 脓毒性休克(11), 肾盂肾炎(9), 肠胃炎(9), 呼吸道感染(9), 下呼吸道感染(9), 眼带状疱疹(8), 细菌性肺炎(7), 椎间盘炎*(6), 肺结核(6), 疱疹病毒感染(6), 菌血症(6), 膀胱炎(6), 耳部带状疱疹(5), 肺炎球菌肺炎(5), EB病毒感染(5), 腹膜炎*(5), 细菌感染性疾病(5), 病毒性胃肠炎(5), 葡萄球菌感染(5), 结核性胸膜炎(4), 支气管肺曲霉病*(4), 牙齿感染*(4), 脓肿*(4), 带状疱疹脑膜炎(3), 葡萄球菌性脓毒性关节炎*(3), 出血性肠憩室炎*(3), 葡萄球菌性心内膜炎*(3), 咽喉肿(3), 眼部疱疹(3), 军团菌肺炎(3), 感染性胸腔积液*(3), 梭菌败血(3), 胃部感染(3), 肢体脓肿*(3), 牙脓肿*(3)	46	481	36.72
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺栓塞(62), 肺部炎症(40), 间质性肺疾病*(37), 呼吸衰竭*(21), 胸腔积液*(12), 肺部疾病(9), 鼻窦疾病(6), 吸入性肺炎*(6), 呼吸窘迫*(5), 肺梗死*(4), 肺浸润*(4), 肺充血*(4), 急性呼吸窘迫综合征*(4), 肺纤维化*(4), 肺泡出血*(3), 窒息*(3)	16	224	17.10
良性、恶性及性质不明的肿瘤	乳腺癌(13), 恶性肿瘤(11), 淋巴瘤(8), 肺恶性肿瘤(8), 肝转移(7), 肝细胞癌(6), 弥漫性大B细胞淋巴瘤Ⅳ期(4), 小细胞肺癌(4), 急性髓单核细胞白血病(4), 肺鳞状细胞癌(3), 结肠腺癌(3), 移植后淋巴增生性疾病(3), 浸润性导管乳腺癌(3), 非霍奇金淋巴瘤(3), 甲状腺癌(3), 肺转移(3)	16	86	6.56
各类检查	体质量增加(26), 血胆固醇升高(15), 丙氨酸氨基转移酶升高(10), C反应蛋白升高*(9), γ -谷氨酰转移酶升高*(8), 红细胞沉降率升高*(6), 肾小球滤过率降低*(4), 炎症标志物增加*(3)	8	81	6.18
血管与淋巴管类疾病	深静脉血栓形成(44), 血栓性静脉炎(5), 血管炎*(5), 血肿*(5), 休克*(4), 四肢静脉血栓形成(3), 静脉炎*(3), 静脉曲张*(3), 主动脉瘤*(3), 高血压危象*(3)	10	78	5.95
血液及淋巴系统疾病	贫血(30), 淋巴细胞减少症(12), 血小板增多症(9), 淋巴细胞增多症(4), 弥散性血管内凝血*(4), 正常细胞性贫血(3), 视网膜静脉阻塞*(4)	7	66	5.04
全身性疾病及给药部位各种反应	外周肿胀*(29), 周围水肿*(12), 猝死*(7), 多器官功能不全综合征*(6), 溃疡*(4), 囊肿*(3)	6	61	4.66
胃肠道系统疾病	上腹痛*(27), 急性胰腺炎*(5), 唇部肿胀*(5), 肠出血*(4), 憩室穿孔(3), 齿龈疼痛*(3), 肠炎*(3)	7	50	3.82
肝胆系统疾病	肝功能异常(12), 肝细胞损伤(9), 脂肪肝变性*(5), 胆囊炎*(4), 肝损伤(4)	5	34	2.60
各类损伤、中毒及手术并发症	挫伤*(12), 骨折*(7), 股骨骨折*(5), 脊柱骨折(未特指)*(4), 压缩性骨折*(3)	5	31	2.37
各类神经系统疾病	栓塞性脑梗死*(9), 短暂性脑缺血发作*(7), 面部瘫痪*(5), 小脑梗死*(3), 带状疱疹后神经痛*(3), 四肢瘫痪*(3)	6	30	2.29
皮肤及皮下组织类疾病	水疱(10), 面部肿胀*(10), 脂膜炎*(4), 药疹*(4)	4	28	2.14
心脏器官疾病	心肌梗死(15), 心包炎*(6), 急性心肌梗死(6)	3	27	2.06
肾脏及泌尿系统疾病	尿频*(8), 尿潴留*(6), 肾病综合征*(4)	3	18	1.37
免疫系统疾病	免疫抑制*(6), 嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症*(3), Sjogren's 综合征*(3)	3	12	0.92
耳及迷路类疾病	单侧耳聋*(3)	1	3	0.23

注: *为新的 ADR。表 2 同。

Note: * refers to new ADR (for Tab. 1 and Tab. 2).

群高 69%^[9], 患者存在如高龄、肥胖、深静脉血栓形成/肺栓塞疾病史、手术或卧床等危险因素, 应谨慎使用巴瑞替尼, 在诊断为深静脉血栓形成/肺栓塞时应暂停使用^[10]。

3.2 ADR 用药信息分析

由表 3 可知, RA 患病人群可能与性别和年龄分布相关; 上报发生地集中于欧洲、亚洲和北美洲, 但是否存在地区差异, 仍需进一步研究。

关于使用剂量与严重 ADR 如严重感染、肿瘤等发生的相关性, 一项对巴瑞替尼用于 RA 患者的随机对照

试验的 Meta 分析显示, 与安慰剂组相比, 巴瑞替尼 4 mg 组显著增加了带状疱疹感染风险, 而 2 mg 组并未显著增加该风险^[11]。另有研究表明, 与 2 mg/d 剂量相比, 4 mg/d 剂量巴瑞替尼与带状疱疹风险增加和恶性肿瘤 (不包括非黑素瘤皮肤癌) 更高的发生率相关^[12]。本研究结果显示, 4 mg/d 剂量占 49.35%, 高于 2 mg/d 剂量的 25.97%, 提示在使用高剂量时应特别注意严重感染、恶性肿瘤等。

10% 巴瑞替尼经肝脏转化, 主要以原形经肾脏排泄, 肾功能损害导致患者体内巴瑞替尼暴露量增加^[13]。

表2 巴瑞替尼ADR发生频次和信号强度前20位的首选语

Tab. 2 Top 20 preferred terms in the terms of occurrence frequency and signal intensity of ADR signals of baricitinib

发生频次前 20的首选语	频次	95%CI下限		信号强度前 20的首选语	频次	95%CI下限	
		ROR	PRR			ROR	PRR
肺栓塞	62	10.06	9.96	弥漫性大B细胞淋巴瘤Ⅳ期	4	78.50	78.50
带状疱疹	56	9.19	9.11	带状疱疹脑膜炎	3	66.84	66.85
深静脉血栓形成	44	10.79	10.71	结核性胸膜炎	4	60.58	60.57
肺部炎症	40	1.24	1.23	耳部带状疱疹	5	55.89	55.88
间质性肺疾病*	37	7.45	7.41	葡萄球菌脓毒性关节炎*	3	47.42	47.42
尿路感染	35	2.00	2.00	出血性肠憩室炎*	3	40.93	40.93
耶氏肺孢子虫肺炎	32	26.80	26.67	葡萄球菌性心内膜炎*	3	36.74	36.74
鼻窦炎	30	2.75	2.75	耶氏肺孢子虫肺炎	32	26.80	26.67
感染	30	2.01	2.00	眼带状疱疹	8	24.98	24.96
贫血	30	1.63	1.62	肺炎球菌肺炎	5	21.27	21.26
外周肿胀*	29	1.44	1.44	椎间盘突出*	6	20.12	20.11
上腹痛*	27	1.37	1.37	咽喉肿	3	19.43	19.44
脓毒症	26	2.31	2.31	脑梗死*	4	18.70	18.70
体质量增加	26	1.13	1.13	血小板增多症	9	16.27	16.26
蜂窝织炎*	25	4.40	4.38	小细胞肺癌	4	14.74	14.74
病毒性肺炎	24	3.95	3.94	肺鳞状细胞癌	3	13.21	13.21
呼吸衰竭*	21	2.93	2.93	小脑梗死*	3	10.99	10.99
口腔疱疹	15	5.71	5.70	深静脉血栓形成	44	10.79	10.71
憩室炎*	15	3.71	3.70	视网膜静脉阻塞*	4	10.47	10.47
血胆固醇升高	15	3.11	3.11	淋巴细胞增多症	4	10.24	10.24

表3 巴瑞替尼ADR用药信息(n=928)

Tab. 3 Medication information of baricitinib inducing ADR(n=928)

用药信息分类			报告数	构成比(%)	用药信息分类			报告数	构成比(%)
性别	缺失		19	2.05	剂量	缺失		226	24.35
	男		232	25.00		1 mg/d		3	0.32
	女		677	72.95		2 mg/d		241	25.97
年龄	缺失		160	17.24	用药时长	缺失		413	44.50
	<18岁		4	0.43		≤7 d		95	10.24
	18~44岁		55	5.93		8~30 d		88	9.48
	45~59岁		169	18.21	31~180 d			223	24.03
	60~74岁		337	36.31		181~365 d		68	7.33
	≥75岁		203	21.88		>365 d		41	4.42
ADR发生地区	欧洲		458	49.35	结局	住院时间延长		455	49.03
	亚洲		322	34.70		其他严重不良事件		305	32.87
	北美洲		130	14.01		其他		168	18.10
	其他		18	1.94					

在ADR报告中,60岁以上老年人约占58%,老年患者往往伴随肾功能不全。因此,应用巴瑞替尼应根据肾功能情况调整剂量,以减少或避免ADR发生。

3.3 研究局限性

本研究使用的FAERS数据库是基于自发呈报

系统的数据,可能存在漏报、数据信息缺失^[14]、无法统计ADR发生率^[15]等,未规避ROR法和PRR法易产生假阳性信号的缺点,故多种因素均可能导致结果存在一定偏倚。此外,巴瑞替尼在国内上市时间较短,临床经验有限,仍需进一步监测和评价其安全性。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [2] TAYLOR PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(Suppl 1): i17-i26.
- [3] 龙霞, 干小红, 曾晓欢. 瑞戈非尼的安全警戒信号检测与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(15): 1573-1577.
- [4] 王懿怡, 陈力. 基于FDA疫苗不良事件报告系统数据的人乳头状瘤病毒四价疫苗不良反应信号监测[J]. 医药导报, 2020, 39(1): 17-21.
- [5] 张佳颖, 常壤丹, 陈力, 等. 比例失衡法在纳武利尤单抗不良反应信号挖掘中的应用[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(5): 798-803.
- [6] 郑冬妮, 周后凤, 任常谕, 等. 基于FAERS挖掘阿法替尼相关不良反应信号[J]. 中国药业, 2021, 30(14): 90-93.
- [7] 陈本川. 治疗类风湿关节炎新药-巴瑞替尼(baricitinib)[J]. 医药导报, 2019, 38(2): 279-287.
- [8] DUARTE AC, PORTER JC, LEANDRO MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients - an overview of different types of involvement and treatment[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(11): 2031-2038.
- [9] KIM SC, SCHNEWEISS S, LIU J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65: 1600-1607.
- [10] TAYLOR PC, WEINBLATT ME, BURMESTER GR, et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(7): 1042-1055.
- [11] KUNWAR S, COLLINS CE, CONSTANTINESCU F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(10): 2611-2620.
- [12] SMOLEN JS, GENOVESE MC, TAKEUCHI T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment[J]. J Rheumatol, 2019, 46(1): 7-18.
- [13] MARKHAM A. Baricitinib: First Global Approval[J]. Drugs, 2017, 77(6): 697-704.
- [14] 王丽, 邓昕. 基于真实世界对托珠单抗不良反应信号的挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(5): 533-537.
- [15] 胡晓雯, 刘璐, 冉怡雯, 等. 基于FAERS的铂类药物不良事件信号挖掘研究[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(5): 608-616.

(收稿日期: 2021-06-27; 修回日期: 2021-08-21)