

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.01.025

基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统的地舒单抗不良事件信号挖掘*

刘艳鑫¹, 邹剑¹, 董长江¹, 陈力^{2,3,Δ}, 何绪成⁴, 舒亚民⁵, 吴攀⁶

(1. 四川省彭州市人民医院, 四川 成都 611930; 2. 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610041; 3. 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041; 4. 四川省彭州市第二人民医院, 四川 成都 611934; 5. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030; 6. 四川省邛崃市妇幼保健计划生育服务中心, 四川 成都 611530)

摘要:目的 为地舒单抗临床合理用药提供参考。方法 提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)2016年第1季度至2021年第2季度共22个季度的药品不良事件(ADE)报告数据,采用报告比值比(ROR)法和英国药品和保健品管理局的综合标准(MHRA)法对地舒单抗的相关报告进行数据挖掘。得到有效信号后,再采用国际医学用语词典(MedDRA)23.1首选语(PT)进行编码,并对有信号的首选语在系统/器官分类(SOC)项下进行归类。结果 获得地舒单抗报告数122 924个,ADE信号数875个。信号涉及26个SOC,主要集中于各类损伤、中毒及操作并发症,各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,全身性疾病及给药部位各种反应,分别累计ADE报告数45 081个、29 049个、19 175个。涉及13个事件未被药品说明书收录,包括步态障碍(PT数868, ROR = 2.67, PRR = 2.66),感觉减退(PT数470, ROR = 2.05, PRR = 2.04),骨髓炎(PT数374, ROR = 12.21, PRR = 12.17),龋齿(PT数310, ROR = 22.02, PRR = 21.95),乳腺癌(PT数310, ROR = 2.51, PRR = 2.51),高钙血症性肾病(PT数4, ROR = 221.02, PRR = 221.01),牙吸收(PT数36, ROR = 209.46, PRR = 209.38),动脉瘤样骨囊肿(PT数5, ROR = 184.19, PRR = 184.18),外耳道骨坏死(PT数24, ROR = 171.15, PRR = 171.15),糖尿病性终末器官损伤(PT数3, ROR = 132.61, PRR = 132.61)、植入物周围炎(PT数11, ROR = 127.97, PRR = 127.95),低磷酸酯酶症(PT数6, ROR = 69.80, PRR = 69.79)、骨肉瘤(PT数3, ROR = 66.31, PRR = 66.30)。在上报的99 698份ADE报告中,女性占比(78.84%)远高于男性(10.89%),年龄主要集中在65岁及以上(44.65%),上报人员以医师为主(50.63%),上报国家主要为美国(77.21%)。结论 应重视地舒单抗药品说明书中未提及的新的ADE,及时监测发生的ADE,采取必要干预措施,促进地舒单抗的安全使用。

关键词:地舒单抗;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;不良事件信号挖掘;报告比值比法;综合标准法

中图分类号:R95;R977

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)01-0100-07

Signal Mining of Adverse Drug Events of Denosumab Based on FAERS

LIU Yanxin¹, ZOU Jian¹, DONG Changjiang¹, CHEN Li^{2,3}, HE Xucheng⁴, SHU Yamin⁵, WU Pan⁶

(1. Pengzhou People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611930; 2. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 3. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu, Sichuan, China 610041; 4. Pengzhou Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611934; 5. Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430030; 6. Qionglai Maternal & Child Health and Family Planning Service Center, Chengdu, Sichuan, China 611530)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the clinical rational use of denosumab. **Methods** The adverse drug event (ADE) report data of 22 quarters from the first quarter of 2016 to the second quarter of 2021 in the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS) were extracted, and the reporting odds ratio (ROR) method and the comprehensive standard method of Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) were used to conduct the data mining for the relevant reports of denosumab. After the valid signals were obtained, the preferred term (PT) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.1) was used for coding, and the PT with signal was classified by the system / organ classification (SOC). **Results** A total of 122 924 reports of denosumab were obtained, with 875 ADE signals, involving 26 SOC, mainly were various injuries, poisoning and operational complications, various musculoskeletal and connective tissue diseases, systemic diseases and various responses at the administration sites, with 45 081, 29 049 and 19 175 ADE reports respectively. Thirteen ADE involved were not recorded in the drug instructions, including gait disorders (PT number of 868, ROR = 2.67, PRR = 2.66),

*基金项目:四川省成都市卫生健康委员会2022年成都市医学科研课题[2022236, 2022480]。

第一作者:刘艳鑫,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)028-83884227(电子信箱)935260778@qq.com。

Δ通信作者:陈力,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学与医院合理用药,(电子信箱)13674852@qq.com。

hypoesthesia (PT number of 470, $ROR = 2.05$, $PRR = 2.04$), osteomyelitis (PT number of 374, $ROR = 12.21$, $PRR = 12.17$), decayed teeth (PT number of 310, $ROR = 22.02$, $PRR = 21.95$), breast cancer (PT number of 310, $ROR = 2.51$, $PRR = 2.51$), hypercalcemic nephropathy (PT number of 4, $ROR = 221.02$, $PRR = 221.01$), tooth resorption (PT number of 36, $ROR = 209.46$, $PRR = 209.38$), aneurysmal bone cyst (PT number of 5, $ROR = 184.19$, $PRR = 184.18$), osteonecrosis of the external acoustic meatus (PT number of 24, $ROR = 171.15$, $PRR = 171.15$), diabetic end - organ damage (PT number of 3, $ROR = 132.61$, $PRR = 132.61$), peri - implantitis (PT number of 11, $ROR = 127.97$, $PRR = 127.95$), hypophosphatasia (PT number of 6, $ROR = 69.80$, $PRR = 69.79$) and osteosarcoma (PT number of 3, $ROR = 66.31$, $PRR = 66.30$). Among the 99 698 ADE reports, the proportion of female (78.84%) was much higher than that of male (10.89%), most of patients were 65 years old or over (44.65%), the reporting personnel were mainly physicians (50.63%), and the reporting country was mainly the United States (77.21%). **Conclusion** We should pay attention to the new ADE not recorded in the drug instructions of denosumab, timely monitor the occurrence of ADE, and take necessary intervention measures to promote the safe use of denosumab.

Key words: denosumab; FAERS; signal mining of adverse drug events; reporting odds ratio method; comprehensive standard method of Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

地舒单抗是特异性人类核因子- κ B(NF- κ B)受体活化因子配体(RANK-L)完全人源化单克隆免疫球蛋白G-2(IgG-2)的单克隆抗体,具有高度特异性,能与RANK-L特异性结合,使RANK-L不能和破骨细胞上的NF- κ B受体活化因子结合,导致不能激活破骨细胞,进而骨吸收活性降低、骨密度增加、骨折风险也降低,是目前唯一上市 的RANK-L抑制剂^[1]。与传统的双膦酸盐类药物相比,地舒单抗具有可皮下注射给药,给药方便,给药间隔时间长,不受患者肾功能限制的优势^[2]。随着地舒单抗的应用越来越广泛,其安全性也受到越来越多的关注,但目前地舒单抗的不良事件分析局限于文献报道和临床观察研究,缺少信号挖掘研究。美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)是由消费者、医师、药师、律师等自发呈报药品不良事件(ADE)信息的数据库,其数据信息多样、数据量大且可自由获取,常被用于ADE信号挖掘研究^[3]。本研究中基于FAERS挖掘地舒单抗的ADE并进行分析,为临床安全用药提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

地舒单抗 ADE 源数据收集:选取 FAERS 数据库 2016 年第 1 季度至 2021 年第 2 季度共 22 个季度的 ADE 数据,包括患者的行政信息和人口学、药物信息、报告国家、地舒单抗的 ADE、患者结局等内容,导入 MySQL 5.7 数据库。22 个季度的 ADE 数据在删除重复报告后,共获得首要怀疑药物为地舒单抗的 ADE 共 99 698 例。在 MySQL 5.7 数据库中以“drugname”字段进行模糊匹配,以“DENOSUMAB”“PROLIA”“XGEVA”匹配地舒单抗,筛选以地舒单抗为首要怀疑药物的报告。

ADE 编码系统:采用由国际人用药品注册技术协调会(ICH)编撰的《ICH 国际医学用语词典》(MedDRA)中首选语对 FAERS 中 ADE 进行编码^[4]。

1.2 信号挖掘

选用报告比值比(ROR)法和英国药品和保健品管理局的综合标准(MHRA)法挖掘 ADE 数据,此方法基于比例失衡法四格表(表 1),利用相对应的公式计算 ROR 值和比例报告比值比(PRR)值^[5-7],再通过设定的阈值筛选出有信号的首选语(表 2)。所有统计分析及计算均使用 Microsoft Excel 2019 软件完成。

表 1 比例失衡法四格表

Tab.1 Fourfold table of disproportionality measurement

药品	目标不良反应报告数	其他不良反应报告数	合计
目标药物	a	b	$a + b$
其他药物	c	d	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

表 2 ROR 法与 MHRA 法公式及阈值

Tab.2 Formulas and thresholds of ROR method and MHRA method

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$; ROR 的 95% 置信区间 (95%CI) 下限 > 1 , 提示生成 1 个信号
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	
MHRA 法	$PRR = \frac{a/(a+d)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$; $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$, 提示生成 1 个信号
	$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2(a + b + c + d)}{(a + b)(c + d)(b + d)(a + c)}$	

1.3 统计学处理

采用 MedDRA 23.1 版软件对筛选后的数据进行标准化,合并中文含义相同的首选语并记录的总报告数,即四格表中的 a 值;再通过对应“所有药物产生的所有不良事件”计算出四格表中相对应的 b, c, d 值;通过相应的公式计算 ROR 值、PRR 值、 χ^2 值和 95%CI 下限。

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

22个季度的ADE报告中,以地舒单抗为首要怀疑药物的ADE报告共182 887份,ADE种类共4 757种。上报的99 698例ADE报告中,女性占78.84%,远高于男性的10.89%;年龄主要集中在65岁及以上,占44.65%;上报者中,医师占比较高(50.63%),与大多数FAERS相关的研究上报者多为消费者有所不同,使研究结果的可信值更高,更值得参考;上报的国家中,美国的报告例数最多,占77.21%;上报年份中,2018年报告最多,占32.41%,后呈逐渐递减的趋势;适应证中,骨质疏松报告最多,占20.31%。详见表3。

表3 地舒单抗相关ADE报告基本信息($n=99\ 698$)

信息	分类	报告数(例)	构成比(%)
性别	男	10 857	10.89
	女	78 606	78.84
	不清楚	10 235	10.27
年龄	<18岁	409	0.41
	18~64岁	12 418	12.46
	≥65岁	44 516	44.65
	不清楚	42 355	42.48
报告者	医师	50 475	50.63
	消费者	25 525	25.60
	其他卫生技术人员	18 114	18.17
	药师	2 767	2.78
	卫生技术人员	2 369	2.38
	不清楚	439	0.44
报告国家(前5位)	美国	76 972	77.21
	加拿大	4 876	4.89
	日本	3 061	3.07
	荷兰	2 636	2.64
	德国	1 315	1.32
年份(2016年至 2021年第二季度)	2016年	17 954	18.01
	2017年	30 748	30.84
	2018年	32 314	32.41
	2019年	8 306	8.33
	2020年	6 783	6.80
	2021年	3 593	3.60
适应证(前5位)	骨质疏松	20 253	20.31
	骨病	11 912	11.95
	绝经后骨质疏松	11 295	11.33
	预防性用药	2 544	2.55
	骨转移	2 105	2.11

2.2 ADE 信号分析结果

共获得以地舒单抗为首要怀疑药物的ADE信号

875个,首选语报告总数为122 924个。取有信号的首选语前50位(按报告数和信号强度的大小降序排列,除去无关、无意义的,如药品不良反应等)。其中报告数较多的ADE信号有超药品说明书使用、死亡、颌骨骨坏死、关节痛等,信号强度较高的ADE有骨巨细胞瘤、颌骨外生性骨疣、颌骨骨坏死、牙齿护理等。详见表4。涉及13个事件未被药品说明书收录,包括步态障碍(PT数868, $ROR=2.67$, $PRR=2.66$),感觉减退(PT数470, $ROR=2.05$, $PRR=2.04$),骨髓炎(PT数374, $ROR=12.21$, $PRR=12.17$),龋齿(PT数310, $ROR=22.02$, $PRR=21.95$),乳腺癌(PT数310, $ROR=2.51$, $PRR=2.51$),高钙血症性肾病(PT数4, $ROR=221.02$, $PRR=221.01$),牙吸收(PT数36, $ROR=209.46$, $PRR=209.38$),动脉瘤样骨囊肿(PT数5, $ROR=184.19$, $PRR=184.18$),外耳道骨坏死(PT数24, $ROR=171.15$, $PRR=171.15$),糖尿病性终末器官损伤(PT数3, $ROR=132.61$, $PRR=132.61$),植入物周围炎(PT数11, $ROR=127.97$, $PRR=127.95$),低磷酸酯酶症(PT数6, $ROR=69.80$, $PRR=69.79$),骨肉瘤(PT数3, $ROR=66.31$, $PRR=66.30$)。

2.3 各系统/器官分类(SOC)的ADE信号报告

在SOC项下,对有信号的首选语进行归类并按降序排列,发现26个有信号的SOC(MedDRA将SOC分为27个),本研究中仅未累及“妊娠期、产褥期及围产期状况”这一SOC。在122 924份报告中,各类损伤、中毒及操作并发症报告ADE最多,占36.67%,其中超药品说明书使用(32 812例)、跌倒(1 791例)、脊柱骨折(1 476例)、骨折(798例)、意外暴露于产品(762例)居前五位;各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(颌骨骨坏死、关节痛、肢体疼痛等)、全身性疾病及给药部位各种反应(死亡、疼痛、步态障碍等)分别居第2位和第3位,分别占23.63%和15.61%。详见表5。由于地舒单抗引起感染的风险目前仍存在争议,选择感染及侵染类疾病SOC产生的首选语进行详细列举并分析。详见表6。

3 讨论

3.1 地舒单抗 ADE 的人口学特征

本研究中从FAERS中提取地舒单抗的ADE报告共122 924个,涉及99 698例患者。其中,女性占比高于男性,这可能与地舒单抗主要适用于治疗骨折高风险的绝经后女性和男性骨质疏松症相关。女性在各个年龄段骨质疏松症发生率均比同年龄段的男性高,男性与女性的年龄每增加10岁骨质疏松的增长率分别为15%和20%^[8-9]。因此,女性使用地舒单抗治疗的可能性更大,ADE发生也随之增长。在已知年龄的患者中,各个年龄段都有ADE发生,其中65岁及以上人群占比

表 4 地舒单抗报告数和信号强度排名前 50 的 ADE 信号
Tab. 4 Top 50 ADE signals of denosumab in the report number and signal intensity

序号	首选语 (按报告数计)	首选语数 (个)	95%CI [ROR(下限,上限)]	PRR(χ^2 值)	序号	首选语 (按信号强度计)	首选语数 (个)	95%CI [ROR(下限,上限)]	PRR(χ^2 值)
1	起药品说明书使用	32 812	35.21(34.73,35.7)	23.95(661 096.64)	1	恶性骨巨细胞瘤	12	1 326.24(296.82,5 925.90)	1 326.08(2 269.85)
2	死亡	10 667	8.35(8.18,8.52)	7.56(59 604.41)	2	骨巨细胞瘤	97	1 072.96(663.01,1 736.36)	1 071.91(17 740.53)
3	颌骨骨坏死	4 641	199.54(191.76,207.64)	190.30(469 804.16)	3	骨吸收试验异常	9	994.65(214.90,4 603.64)	994.56(1 624.19)
4	关节痛	3 527	5.83(5.64,6.03)	5.66(13 284.74)	4	尿 N 端肽降低*	3	663.06(68.97,6 374.65)	663.04(495.78)
5	肢体疼痛	2 825	6.18(5.95,6.42)	6.04(11 613.83)	5	颌骨外生性骨疣	147	439.69(332.49,581.43)	439.04(21 512.13)
6	背痛	2 604	7.28(7.00,7.57)	7.11(13 304.54)	6	C 端肽增加*	18	397.89(183.67,861.99)	397.82(2 544.60)
7	疼痛	2 459	2.65(2.54,2.75)	2.60(2 426.20)	7	高钙血症性肾病*	4	221.02(55.27,883.78)	221.01(438.03)
8	肌痛	1 912	7.41(7.08,7.76)	7.29(10 073.46)	8	血清 I 型胶原蛋白 N 端前肽降低*	3	221.02(44.61,1 095.09)	221.01(328.53)
9	跌倒	1 791	3.36(3.20,3.52)	3.32(2 869.81)	9	牙吸收*	36	209.46(167.77,330.44)	209.38(3 833.84)
10	骨痛	1 742	19.68(18.73,20.67)	19.35(27 899.01)	10	颌骨骨坏死	4 641	199.54(191.76,207.64)	190.30(469 804.16)
11	牙病	1 574	49.94(47.26,52.76)	49.16(60 775.80)	11	牙齿护理	387	192.09(167.62,220.12)	191.35(39 277.01)
12	脊柱骨折	1 476	55.60(52.50,58.88)	54.79(62 480.92)	12	洗牙	28	187.58(113.36,310.39)	187.53(2 810.35)
13	颌骨疼痛	1 258	27.30(25.74,28.95)	26.97(28 049.57)	13	动脉瘤样骨囊肿*	5	184.19(56.21,603.54)	184.18(496.86)
14	低钙血症	971	38.47(35.93,41.19)	38.10(29 932.62)	14	骨代谢生化标记物升高	5	184.19(56.21,603.54)	184.18(496.86)
15	拔牙	961	72.99(67.84,78.52)	72.29(50 920.02)	15	骨钙素降低	5	184.19(56.21,603.54)	184.18(496.86)
16	肌痉挛	910	3.10(2.90,3.31)	3.08(1 265.31)	16	牙植入	271	173.07(147.63,202.90)	172.61(25 961.68)
17	步态障碍*	868	2.67(2.50,2.86)	2.66(888.71)	17	外耳道骨坏死*	24	171.15(100.44,291.63)	171.11(2 287.64)
18	骨折	798	21.07(19.59,22.66)	20.91(13 825.92)	18	人造冠操作	70	146.05(107.99,197.53)	145.95(6 069.22)
19	骨骼肌肉疼痛	798	8.25(7.68,8.85)	8.19(4 861.30)	19	糖尿病性终末器官损伤*	3	132.61(31.69,554.92)	132.61(244.90)
20	尿路感染	682	2.47(2.29,2.66)	2.46(584.96)	20	植入物周围炎*	11	127.97(60.90,268.91)	127.95(877.54)
21	股骨骨折	640	17.00(15.68,18.42)	16.89(8 893.74)	21	高转换型骨病	5	122.79(41.15,366.40)	122.78(388.26)
22	活动度降低	638	5.53(5.11,5.98)	5.50(2 295.38)	22	假牙使用者	10	110.52(51.73,236.11)	110.51(723.44)
23	腕部骨折	614	12.93(11.91,14.03)	12.85(6 346.52)	23	抗酒石酸磷酸酶升高*	3	110.51(27.64,441.88)	110.51(217.03)
24	牙折	581	35.98(32.96,39.29)	35.78(16 908.02)	24	颌骨疾病	535	109.06(98.32,120.97)	108.48(38 217.25)
25	骨密度降低	544	6.85(6.29,7.46)	6.82(2 623.55)	25	骨水泥成形术	4	98.23(30.25,318.99)	98.23(266.51)
26	颌骨疾病	535	109.06(98.32,120.97)	108.48(38 217.25)	26	非典型股骨骨折	429	96.87(86.47,108.52)	96.45(28 214.53)
27	牙疼	532	21.18(19.37,23.15)	21.07(9 288.51)	27	非典型骨折	68	92.83(69.93,123.23)	92.77(4 348.09)
28	异常感觉	513	2.12(1.94,2.31)	2.12(299.75)	28	死骨摘除术	26	92.71(58.64,146.56)	92.68(1 661.35)
29	血钙降低	472	28.91(26.26,31.83)	28.78(11 199.43)	29	骨密度异常	407	91.05(81.11,102.20)	90.68(25 596.70)
30	感觉减退*	470	2.05(1.87,2.24)	2.04(247.71)	30	假牙配戴者	19	85.71(50.47,145.59)	85.70(1 146.10)
31	关节炎	456	3.75(3.42,4.12)	3.74(901.65)	31	胸椎骨折	303	85.02(74.47,97.08)	84.77(18 129.94)
32	愈合不良	448	10.93(9.94,12.02)	10.89(3 834.69)	32	颌部手术	71	84.88(64.56,111.60)	84.82(4 250.09)
33	椎体压缩骨折	447	33.98(30.76,37.55)	33.83(12 353.66)	33	牙齿坏死	30	83.95(55.14,127.82)	83.93(1 781.66)
34	恶性肿瘤	431	3.87(3.52,4.26)	3.86(897.73)	34	牙齿修复	44	81.07(57.39,114.53)	81.04(2 545.06)
35	非典型股骨骨折	429	96.87(86.47,108.52)	96.45(28 214.53)	35	口腔良性肿瘤	5	78.94(28.43,219.16)	78.93(283.48)
36	膀胱炎	422	7.94(7.21,8.75)	7.91(2 462.04)	36	颌部瘘管	23	77.04(47.93,123.83)	77.02(1 279.77)
37	腹股沟疼痛	408	31.69(28.56,35.16)	31.56(10 567.04)	37	颌部脓肿	74	75.08(57.67,97.74)	75.02(4 035.04)
38	骨密度异常	407	91.05(81.11,102.20)	90.68(25 596.70)	38	拔牙	961	72.99(67.84,78.52)	72.29(50 920.02)
39	牙齿护理	387	192.09(167.62,220.12)	191.35(39 277.01)	39	颌骨外露	186	72.76(61.65,85.88)	72.63(9 890.04)
40	颈痛	385	4.39(3.97,4.86)	4.38(985.72)	40	牙齿修复失败	84	70.38(55.05,89.97)	70.32(4 354.75)
41	流感样疾病	376	3.00(2.71,3.32)	2.99(492.18)	41	牙龈囊肿	6	69.80(27.87,174.77)	69.79(309.20)

注:*表示未被地舒单抗药品说明书收录的首选语。
Note:* refers to the PT not recorded in the drug instruction of denosumab.

续表 4 地舒单抗报告数和信号强度排名前 50 的 ADE 信号
Continued Tab. 4 Top 50 ADE signals of denosumab in the report number and signal intensity

序号	首选语 (按报告数计)	首选语数 (个)	95%CI [ROR(下限,上限)]	PRR(χ^2 值)	序号	首选语 (按信号强度计)	首选语数 (个)	95%CI [ROR(下限,上限)]	PRR(χ^2 值)
42	骨骼异常	374	17.93(16.13,19.92)	17.86(5 510.19)	42	低磷酸酯酶症*	6	69.80(27.87,174.77)	69.79(309.20)
43	骨髓炎*	374	12.21(11.00,13.55)	12.17(3 634.78)	43	口腔颌面部手术	5	69.07(25.30,188.55)	69.07(255.55)
44	关节病	366	4.20(3.79,4.66)	4.19(871.94)	44	假牙种植术	22	66.62(41.36,107.31)	66.61(1 092.45)
45	牙齿脱落	364	7.61(6.85,8.45)	7.58(2 012.71)	45	骨密度测量	3	66.31(18.25,240.93)	66.30(148.43)
46	肌无力	350	2.02(1.82,2.25)	2.02(178.36)	46	骨肉瘤*	3	66.31(18.25,240.93)	66.30(148.43)
47	瘙痒性皮炎	313	4.04(3.61,4.52)	4.03(701.35)	47	牙髓治疗	188	65.76(55.88,77.40)	65.64(9 227.24)
48	病理性骨折	310	52.7(46.56,59.66)	52.54(12 664.21)	48	牙龈手术	14	61.89(34.22,111.95)	61.88(655.16)
49	龋齿*	310	22.02(19.59,24.75)	21.95(5 640.16)	49	牙科手术	156	59.74(50.05,71.31)	59.65(7 084.35)
50	乳腺癌*	310	2.51(2.25,2.81)	2.51(278.00)	50	牙齿松动	229	56.68(49.01,65.54)	56.55(9 950.55)

表 5 SOC 项下地舒单抗 ADE 信号报告 ($n = 122\ 924$)
Tab. 5 ADE signals of denosumab – involved systems and organs
($n = 122\ 924$)

序号	SOC	ADE 信号数(个)	ADE 报告数	构成比(%)
1	各类损伤、中毒及操作并发症	80	45 081	36.67
2	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	135	29 049	23.63
3	全身性疾病及给药部位各种反应	33	19 175	15.60
4	各种手术及医疗操作	116	5 871	4.78
5	胃肠道系统疾病	75	5 545	4.51
6	感染及侵袭类疾病	53	3 542	2.88
7	各类检查	75	3 443	2.80
8	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	88	2 535	2.06
9	各类神经系统疾病	25	1 838	1.50
10	皮肤及皮下组织类疾病	40	1 637	1.33
11	代谢及营养类疾病	14	1 618	1.32
12	肾脏及泌尿系统疾病	24	908	0.74
13	耳及迷路类疾病	16	491	0.40
14	社会环境	15	430	0.35
15	内分泌系统疾病	14	297	0.24
16	生殖系统及乳腺疾病	15	277	0.23
17	免疫系统疾病	8	227	0.18
18	精神病学类疾病	3	221	0.18
19	血管与淋巴管类疾病	10	199	0.16
20	呼吸系统、胸及纵隔疾病	9	166	0.14
21	眼器官疾病	7	127	0.10
22	产品问题	5	110	0.09
23	血液及淋巴系统疾病	5	64	0.05
24	心脏器官疾病	6	36	0.03
25	肝胆系统疾病	1	22	0.02
26	各种先天性家族性遗传性疾病	3	15	0.01

较大,可能与老年患者日常联合用药较多、身体机能下降及地舒单抗的主要适应证有关^[10]。2016 年至 2018

表 6 感染及侵袭类疾病 SOC 项下地舒单抗报告数排名前 20 的 ADE 信号

Tab. 6 Top 20 ADE signals of denosumab in the report number of infectious diseases by the SOC

序号	首选语 (按报告数计)	首选语数 (个)	95%CI[ROR(下限,上限)]	PRR(χ^2 值)
1	尿路感染	682	2.47(2.29,2.66)	2.46(584.96)
2	膀胱炎	422	7.94(7.21,8.75)	7.91(2 462.04)
3	骨髓炎	374	12.21(11.13,13.55)	12.17(3 634.78)
4	牙齿感染	246	12.19(10.72,13.86)	12.16(2 389.39)
5	牙龈炎	236	14.47(12.68,16.51)	14.44(2 770.88)
6	带状疱疹	226	2.26(1.99,2.58)	2.26(157.45)
7	蜂窝织炎	201	2.37(2.07,2.73)	2.37(157.77)
8	憩室炎	151	3.15(2.68,3.7)	3.15(218.40)
9	龈炎	136	18.14(15.23,21.61)	18.12(2 033.07)
10	呼吸道感染	99	2.21(1.82,2.7)	2.21(65.25)
11	肾脏感染	84	2.45(1.98,3.04)	2.45(71.47)
12	牙周炎	75	28.7(22.56,36.51)	28.68(1 773.42)
13	颌部脓肿	74	75.08(57.67,97.74)	75.02(4 035.04)
14	口腔感染	53	10.48(7.96,13.81)	10.48(433.82)
15	皮肤感染	47	2.5(1.87,3.33)	2.50(41.67)
16	牙龈脓肿	42	40.2(28.93,55.85)	40.18(1 357.91)
17	牙髓炎	31	21.69(15.31,37)	21.68(556.93)
18	口腔脓肿	27	13.53(9.18,19.96)	13.53(295.27)
19	根管感染	26	27.24(18.12,40.94)	27.23(584.96)
20	丹毒	26	2.86(1.94,4.21)	2.86(31.03)

年,ADE 报告数逐年递增,而 2019 年开始 ADE 报告数骤减,其主要原因可能与 2017 年被 FDA 批准用于预防多发性骨髓瘤和实体瘤骨转移患者的骨骼相关事件有关;也与 2018 年被批准用于治疗糖皮质激素诱导的骨质疏松症,使超药品说明书用药的 ADE 减少有关。2016 年至 2020 年,超药品说明书 ADE 报告数分别为 1 319 例、14 150 例、16 558 例、317 例、274 例。

3.2 地舒单抗 ADE 累及系统特点

本研究中通过 ROR 法和 MHRA 法分析发现,与地舒单抗关联性较强的 SOC 信号是各类损伤、中毒及操作并发症,得到的首选语主要是跌倒、脊柱骨折、牙折、椎体压缩性骨折、非典型股骨骨折,说明各种类型的骨折是地舒单抗的严重 ADE。有研究表明,既往接受过双膦酸盐类药物治疗可能是地舒单抗诱发非典型股骨骨折的危险因素^[11]。临床试验结果显示,与地舒单抗相关性非典型股骨骨折患者中有超过 1/2 曾经接受过双膦酸盐类药物的治疗,但地舒单抗诱发骨折的作用机制还在进一步研究中^[12]。由表 4 可知,地舒单抗与超药品说明书使用这一 ADE 信号关联性较强,报告数最多。目前,在中国上市的地舒单抗只有 2 种,但药品说明书载人的适应证却不相同,普罗力主要适用于骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症,可显著降低椎体、非椎体和髌部骨折的风险;安加维主要用于实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤的治疗。由表 3 可知,本研究中所纳入患者使用地舒单抗的适应证排名前 5 的分别为骨质疏松(20.31%)、骨病(11.95%)、绝经后骨质疏松(11.33%)、预防用药(2.55%)、骨转移(2.11%),不存在超药品说明书使用的情况,故推测 2 种不同适应证的地舒单抗混用可能是导致地舒单抗超药品说明书使用的原因,建议临床在使用地舒单抗时严格遵照药品说明书指出的适应证,切勿 2 种地舒单抗混用。

由表 4 和表 5 可知, ADE 信号较强的 SOC 还有各种肌肉、骨骼及结缔组织疾病,其中包括颌骨骨坏死、肢体疼痛、肌痉挛、关节炎等。颌骨坏死是地舒单抗最严重的不良反应,且在本研究中发生例数与关联性均较强。研究表明,地舒单抗引起颌骨坏死的发生机制可能是多因素的,包括局部的创伤或感染,服用双膦酸盐类药物史,骨转换减少等^[13]。动物实验结果显示,在局部牙齿和牙周感染的动物中,颌骨坏死的发生率显著升高^[14]。提示当患者存在创伤、感染及服用双膦酸盐类药物史时,应在用药过程中做好用药监护,嘱患者保持良好的口腔习惯,密切观察患者是否出现局限性的牙周或牙齿疾病,一旦出现,及时对症治疗,并评估能否继续用药,必要时可进行多学科诊疗。

由表 4 可知,除骨相关疾病外,发生次数较多及关联性较强的首选语还有低钙血症。BODU 等^[15]研究提出了发生地舒单抗相关的低钙血症的预测因子,包括男性、前列腺癌、肺小细胞癌、肌酐清除率 < 60 mL/min、尿 I 型胶原交联 N 端肽(uNTx)和骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)基线值较高。此外,地舒单抗的药品说明书指出,严重肾功能损害、甲状腺功能减退、甲状腺手术史、吸收不良及小肠切除的患者,使用地舒单抗发生低钙

血症的风险会增加。建议有以上病史的患者定期检测血钙,特别是在治疗开始的前 2 周。治疗前,临床药师要对患者进行充分的用药教育,使患者了解低钙血症的症状(包括肌肉抽搐、痉挛、刺痛、麻木、癫痫发作、心律失常),以及补充钙和维生素 D 的重要性。

虽然地舒单抗药品说明书中明确列举了感染相关的不良反应,主要包括泌尿道感染、皮肤感染、耳部感染、牙感染等,但多项随机对照试验对地舒单抗引起的感染风险仍是不明确的。考虑到临床前与临床试验间存在争议,本研究中将感染及侵袭类疾病这一 SOC 进行列举并分析(表 6),得到感染及侵袭类疾病这一 SOC 项下共 53 个首选语,感染部位主要集中于口腔及牙感染、泌尿系感染等,其中 95%CI ROR 排名前 3 的分别为颌部脓肿(95%CI ROR 75.08)、牙龈脓肿(95%CI ROR 40.2)、牙周炎(95%CI ROR 28.7),口腔及牙齿感染发生次数居多,且与地舒单抗关联性最强。有研究结果显示,在接受地舒单抗治疗的患者中严重感染不良事件(SAEI)的发生率较安慰剂组高 21%,报道的 SAEI 主要是耳鼻喉(咽炎、鼻咽炎、鼻窦炎、中耳炎等)和胃肠道(胃肠炎、憩室炎、幽门螺杆菌胃炎等)^[16]。与本研究结果基本一致,但地舒单抗引起的感染风险仍需进一步研究。

此外,在全部 ADE 信号报告中,死亡居第 2 名,但信号强度相较于其他 ADE 偏低,提示临床医师需密切关注地舒单抗可能引发的死亡风险,但也仍需考虑包括疾病进展等导致死亡的其他因素,虽然地舒单抗对实体肿瘤的骨转移和多发性骨髓瘤患者具有可靠的有效性,但仍无法完全逆转肿瘤患者死亡的结局。

3.3 新的 ADE 信号

本研究中通过 FAERS 得到的地舒单抗 ADE 信号与药品说明书及临床试验、文献^[17-19]报道结果相似,验证了本研究结果的可靠性及方法的可行性。但本研究中还发现数个没有被地舒单抗药品说明书收录的 ADE,包括低磷酸酯酶症、植入物周围炎、步态障碍、高钙血症性肾病、动脉瘤样骨囊肿、糖尿病性终末器官损伤、骨肉瘤、乳腺癌等。值得注意的是,本研究发现了新的与地舒单抗相关的二次原发癌的 ADE,是近年来地舒单抗研究的热点。有报道显示,接受地舒单抗治疗但未接受过放射治疗的骨巨细胞瘤患者发生骨肉瘤的不良反应^[20]。有假说认为,地舒单抗相关的第二原发癌的可能机制为地舒单抗相关低钙血症引起的继发性甲状旁腺功能亢进^[21],但目前仍需佐证上述假说。

3.4 研究的局限性

律师、卫生技术人员甚至消费者都可向 FDA 报告 ADE, FAERS 的信息均是基于自发呈报。不是所有接受

药物治疗的患者产生的ADE都上报了,可能导致报告的偏差。此外,FAERS中某些重要信息可能被遗漏,如基础疾病,先前的治疗,甚至怀疑药物使用的开始和结束日期,或不良反应的发生日期^[22]。虽然本研究中获得ADE信号表示地舒单抗与该ADE在统计学上具有不同强度的关联性,但并不能表明地舒单抗与该ADE在生物学上存在因果关系,仍需进一步探索。由于ADE一般指因果关系尚未确定的反应,多见于国外的药品说明书;而药品不良反应一般指因果关系已确定的反应。本研究中基于FAERS得到的信号并不能完全推演致药品不良反应,仅是对潜在风险的警示,并不一定是真正的信号,还需结合药品说明书、专家意见做进一步解释与评价,判断药物与ADE之间是否存在因果关系,以及ADE是否与疾病本身有关,进一步确定是否是药品不良反应^[23]。

3.5 结语

本研究中基于FAERS 2016年第一季度至2021年第二季度的ADE报告,利用ROR法和MHRA法挖掘地舒单抗的ADE信号,更完整、真实地挖掘出药品安全信息,发现了如低磷酸酯酶症、植物周围炎、步态障碍、高钙血症性肾病、动脉瘤样骨囊肿、糖尿病性终末器官损伤、骨肉瘤、乳腺癌等多个新的ADE。

参考文献

- [1] MATSUMOTO T, ENDO I. RANKL as a target for the treatment of osteoporosis[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 91 – 105.
- [2] DELL'AQUILA E, ARMENTO G, IULIANI M, et al. Denosumab for cancer – related bone loss[J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(11): 1261 – 1274.
- [3] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel Adverse Events of Iloperidone: A Disproportionality Analysis in US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 21 – 26.
- [4] TIEU C, BREDER CD. A Critical Evaluation of Safety Signal Analysis Using Algorithmic Standardised MedDRA Queries[J]. Drug Saf, 2018, 41(12): 1375 – 1385.
- [5] 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.
- [6] 陈乾, 陈力, 程艺. 基于美国FAERS数据库亮丙瑞林和戈舍瑞林不良反应信号检测[J]. 医药导报, 2020, 39(10): 1366 – 1374.
- [7] 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.
- [8] ZHANG ZH, ZHANG ZR, LIU ZH, et al. A retrospective study of osteoporosis prevalence in mainland China using – 2.0 SD as diagnosis criteria[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2016, 22(1): 1 – 8.
- [9] 朱洁云, 高敏, 宋秋韵, 等. 中国老年人骨质疏松症患病率的Meta分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(3): 346 – 353.
- [10] JUSTET A, NEUKIRCH C, POUBEAU P, et al. Successful rapid tocilizumab desensitization in a patient with Still disease[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(5): 631 – 632.
- [11] TAKAHASHI M, OZAKI Y, KIZAWA R, et al. Atypical femoral fracture in patients with bone metastasis receiving denosumab therapy: a retrospective study and systematic review[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 980.
- [12] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(6): 499 – 508.
- [13] NICOLATOU – GALITIS O, SCHIØDT M, MENDES RA, et al. Medication – related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2019, 127(2): 117 – 135.
- [14] HALLMER F, BJORNLAND T, ANDERSSON G, et al. Bacterial diversity in medication – related osteonecrosis of the jaw[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2017, 123: 436 – 444.
- [15] BODY JJ, BONE HG, DE BOER RH, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(13): 1812 – 1821.
- [16] DIKER – COHEN T, ROSENBERG D, AVNI T, et al. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta – analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(5): dgz322.
- [17] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会. 地舒单抗在前列腺癌骨转移患者中的临床应用规范[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(3): 17 – 21.
- [18] 牛晓辉. 骨巨细胞瘤的地舒单抗药物治疗[J]. 中国骨与关节杂志, 2021, 10(2): 81 – 84.
- [19] 芮明军, 唐文熙, 李洪超. 地舒单抗治疗骨巨细胞瘤的卫生技术评估[J]. 中国药房, 2020, 31(16): 2010 – 2017.
- [20] TSUKAMOTO S, RIGHI A, VANEL D, et al. Development of high – grade osteosarcoma in a patient with recurrent giant cell tumor of the ischium while receiving treatment with denosumab[J]. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47(11): 1090 – 1096.
- [21] TOVAZZI V, DALLA VOLTA A, PEDERSINI R, et al. Excess of second tumors in denosumab – treated patients: a metabolic hypothesis[J]. Future Oncol, 2019, 15(20): 2319 – 2321.
- [22] OSHIMA Y, TANIMOTO T, YUJI K, et al. EGFR – TKI – Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab – Treated Patients With Non – Small Cell Lung Cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(8): 1112 – 1115.
- [23] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 412 – 416.

(收稿日期: 2022 – 02 – 09; 修回日期: 2022 – 06 – 23)