

中图分类号: R969.3; R543 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)12-0108-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.12.027



基于 FAERS 的托法替布超敏性及栓塞和血栓不良事件信号挖掘*

刘泽玉¹, 陈 润², 王洪贵¹, 郑咏池¹, 陈凤玲¹

(1. 四川省都江堰市人民医院, 四川 成都 611830; 2. 四川省都江堰市中医医院, 四川 成都 611830)

摘要:目的 为临床安全合理应用托法替布提供参考。方法 提取美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)中2012年第4季度至2021年第4季度的托法替布药品不良事件(ADE)数据,基于标准《ICH 国际医学用语词典》(MedDRA, 25.0版)分析查询(SMQ)对超敏性及栓塞和血栓 ADE 进行信号挖掘,采用报告比值比(ROR)法、综合标准(MHRA)法,分别在 SMQ 层级、首选语(PT)层级进行阳性信号统计。结果 提取到托法替布相关的超敏性 ADE 8 798 个,涉及案例 6 994 例;栓塞和血栓 ADE 3 102 个,涉及案例 2 716 例。SMQ 层级,超敏性、栓塞和血栓 ADE,两法均未检测出阳性信号。PT 层级,对于超敏性 ADE,两法分别检测出 10,7 个阳性信号,6 个重叠,分别为季节性过敏、口周皮炎、过敏性鼻炎、口咽水疱、外阴阴道皮疹、肥大细胞活化综合征,均为新的不良反应信号;对于栓塞和血栓 ADE,两法分别检测出 4,2 个阳性信号,2 个重叠,与药品说明书所载一致。栓塞和血栓 ADE 患者使用托法替布平均日剂量(11.12 ± 3.53)mg,高于世界卫生组织推荐值(10 mg)。结论 托法替布可导致超敏性和肺栓塞 ADE,建议临床用药时考虑其可能引起的不良反应,加强用药监护及用药教育。

关键词:托法替布;药品不良事件;报告比值比法;综合标准法;信号挖掘;美国食品和药物管理局不良事件报告系统

*基金项目:四川省医院协会青年药师科研专项资金项目[22035]。

第一作者:刘泽玉,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)409192399@qq.com。

氧疗治疗肺炎 I 型呼吸衰竭的临床疗效良好,可改善患者的血气指标、肺通气功能及预后效果评分。

参考文献

- [1] 刘仁杰,常双喜,李宝珠,等.重症肺炎合并 I 型呼吸衰竭经鼻高流量湿化氧疗临床效果评价[J].中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(9):524-528.
- [2] SOZIO E, MONTE AD, SERMANN G, et al. CORonavirus - 19 mild to moderate pneumonia Management with blood Ozonization in patients with Respiratory failure (CORMOR) multicentric prospective randomized clinical trial[J]. International Immunopharmacology, 2021, 98:107874.
- [3] ARIF AW, MURTHI M, MEHDI SA, et al. Is heart failure associated with worse outcomes in patients admitted with pneumonia - nationwide analysis[J]. European Heart Journal, 2021, 29(1):121-127.
- [4] 赵 微,刘小静,曲 萌.无创正压机械通气配合参芪扶正注射液治疗对重症肺炎呼吸衰竭患者血气指标及血清 sTREM-1, SP-D 水平的影响[J].中国中医急症,2021,30(2):265-267.
- [5] 宋竹翠,崔朝勃.麻杏石甘汤联合沙丁胺醇治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效及对炎症因子的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(10):284-287.
- [6] 余学庆,谢 洋,李建生.社区获得性肺炎中医诊疗指南(2018 修订版)[J].中医杂志,2019,60(4):350-360.
- [7] 曹大龙,李运成.降钙素原联合 CURB-65 评分, PSI 评分

对重症肺炎诊断及预后的预测[J].牡丹江医学院学报,2020,41(1):423-427.

- [8] 熊旭东,钱义明,陆一鸣,等.中西医结合治疗社区获得性肺炎专家共识(2018 版)[J].中国中西医结合急救杂志,2019,22(1):611-616.
- [9] 孙晓璐,左明章. THRIVE 临床麻醉应用的研究进展:经鼻高流量湿化氧疗的新技术[J].中华麻醉学杂志,2021,41(4):711-717.
- [10] 胡 丹,陈文辉.丹参注射液联合集束化护理对 II 型呼吸衰竭患者肺功能及血清降钙素原高迁移率族蛋白 B1 血友因子水平的影响[J].中国药物与临床,2021,21(8):293-295.
- [11] 蒋紫云,赖海峰,连乐桑,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医证型与急性胃肠损伤的相关性研究[J].现代中西医结合杂志,2021,30(8):622-624.
- [12] 王书玲,侯江红,张 岩,等.芩茎汤合麻杏石甘汤加减联合半量激素治疗儿童毒热闭肺证难治性肺炎支原体肺炎[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(10):296-301.
- [13] 赵 澄,吴 涛,卢芳国,等.麻杏石甘汤对流感病毒感染小鼠肺组织 CCL3, CCL25 表达水平的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(10):523-525.
- [14] 赵十妹,赵亚光,靳 杨,等.麻杏石甘汤合金芩茎汤联合噻托溴铵对痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼吸困难指数评分,血清降钙素原及用力肺活量的影响[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(2):168-170.

(收稿日期:2022-08-09;修回日期:2022-11-26)

Signal Mining of Tofacitinib – Related Hypersensitivity, Embolism and Thrombosis Adverse Drug Events Based on FAERS

LIU Zeyu¹, CHEN Run², WANG Honggui¹, ZHENG Yongchi¹, CHEN Fengling¹

(1. Dujiangyan People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611830; 2. Dujiangyan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China 611830)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe and rational application of tofacitinib in clinical practice. **Methods** The tofacitinib – related adverse drug events (ADEs) in the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) from the fourth quarter of 2012 to the fourth quarter of 2021 were extracted. The ADE signals of hypersensitivity, embolism and thrombosis were mined based on the standardized MedDRA (25.0 Version) queries (SMQ). Reporting odds ratio (ROR) and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) were used to record positive signals at the SMQ level and the preferred term (PT) level, respectively. **Results** A total of 8 798 tofacitinib – related hypersensitivity ADEs (involving 6 994 cases) and 3 102 tofacitinib – related embolism and thrombosis ADEs (involving 2 716 cases) were extracted. At the SMQ level, no positive ADE signal of hypersensitivity, embolism and thrombosis was detected by the ROR and MHRA methods. At the PT level, ten and seven positive ADE signals of hypersensitivity were detected by the ROR and MHRA methods respectively, including six overlapping ADE signals, namely seasonal allergy, perioral dermatitis, allergic sinusitis, oropharyngeal blister, vulvovaginal rash and mast cell activation syndrome, all of which were new adverse reaction signals. At the PT level, four and two positive ADE signals of embolism and thrombosis were detected by the ROR and MHRA methods respectively, including two overlapping ADE signals, which were consistent with those in the drug instructions. The average daily dose of patients with embolism and thrombosis ADEs using tofacitinib was (11.12 ± 3.53) mg, which was higher than the recommended dose of the World Health Organization (10 mg). **Conclusion** Tofacitinib can induce the ADEs of hypersensitivity and pulmonary embolism. It is suggested that we should consider the possible adverse reactions during clinical medication, and strengthen the medication monitoring and education.

Key words: tofacitinib; adverse drug event; reporting odds ratio; Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; signal mining; FAERS

类风湿关节炎(RA)属自身免疫病,可发生于任何年龄^[1-2]。大部分患者接受传统的非甾体抗炎药、改善病情抗风湿药(DMARDs)、激素及生物制剂中的一种或多种药物治疗后病情可缓解,但仍有部分患者对上述药物无应答,或因发生不良反应而不能用药,亟需有效的治疗方法。托法替布(Tofacitinib)对JAK激酶具有靶向性,主要通过JAK1和JAK3的ATP结合位点作用^[3],抑制激酶的磷酸化,阻断JAK途径,抑制有关炎症细胞因子的释放而有效抗炎,缓解RA病情^[4]。该药2012年11月在美国上市,2017年3月在我国上市。目前在我国已获批治疗RA,但随着临床应用的增多,其用药风险也逐渐显现。本研究中整理、分析了美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)^[5]收集的托法替布相关的超敏性及栓塞和血栓不良事件报告进行信号挖掘,以为国内临床安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集FAERS数据库2012年第4季度至2021年第4季度(共37个季度)的药品不良事件(ADE)数据,提取其中个人信息记录表(DEMO)、药物信息表(DRUG)和不良事件记录表(REAC)。

1.2 数据处理

将DEMO, DRUG, REAC表分别导入Navicat 15 for MySQL软件(5.7版),以药物在不良反应中role – cod为

“PS(首要怀疑药物)”和药物名称为“Tofacitinib”“Xeljanz”进行模糊检索(不区分格式),去除重复报告,采用《ICH国际医学用语词典》(MedDRA, 25.0版)进行首选语(PT)编码和语言汉化^[6]。基于标准MedDRA分析查询(SMQ)进行信号挖掘,然后进行PT编码及统计。

1.3 目标事件提取

超敏性事件:通常被普遍地用以描述大量与身体对外部媒介夸张反应有关的疾病。SMQ编码为20000214,广义检索(Broad),包含460个PT。

栓塞和血栓事件:栓塞是指由血流带到最终所在部位的血块或异物突然阻塞血管,血栓疾病的特征是局部形成阻碍血管中血液流动的血栓,或形成分离及栓塞血管以阻断血液向下流动的血栓。(血栓性)静脉炎是与血栓形成(血栓症)有关的静脉炎症(静脉炎)。SMQ编码为20000081,狭义检索(Narrow),包含395个PT。

1.4 信号检测方法

目前,国内外常用信号检测方法为非均衡性测量法(又称比例失衡法)^[7],主要包括报告比值比(ROR)法、比例报告比值比(PRR)法、综合标准(MHRA)法、贝叶斯置信度递进神经网络(BCPNN)法、伽马泊松分布缩减法^[8-9]等。本研究在经典四格表(表1)的基础上,应用ROR法和MHRA法进行检测。

1.5 观察指标

1) ROR / PRR值、95%置信区间(95%CI)、 χ^2 值。具

表1 比值失衡四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality measurement

项目	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>N = a + b + c + d</i>

表2 2种检测方法的计算公式及信号生成条件

Tab. 2 Calculation formulas and signal generation conditions of the two detection methods

检测方法	计算公式	信号生成条件
ROR法	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96SE(\ln ROR)}$	$a \geq 3$ 且 $95\%CI$ 下限 > 1
MHRA法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad - bc - N/2) \times N}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$

体计算公式及信号生成条件见表2。2)处方日剂量(PDD),并与限定日剂量(DDD,采用世界卫生组织推荐值^[10])比较。

1.6 数据分析

采用Excel 2016软件录入数据,采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以率(%)表示,行描述性统计。

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

去除重复数据后得ADE 32 993 137个,检索到以托法替布为PS的ADE 257 417个,其中超敏性事件8 798个(涉及案例6 994例,年龄>60岁患者占49.77%),栓塞和血栓事件3 102个(涉及案例2 716例,年龄>65岁患者占47.09%)。详见表3(“其他”指其他专业技术人员;报告国家仅列举报告数排名前4者)。

2.2 信号检测结果

SMQ层级,超敏性及栓塞和血栓事件ROR法和MHRA法均未检测出阳性信号^[11],详见表4。按PT归类的ADE信号检测结果见表5、表6(PT均以中文名统计,且表5中ADE均未见于托法替布药品说明书)。

纳入栓塞和血栓ADE报告中有1 746例详细记载了PDD数据,平均日剂量(11.12 ± 3.53)mg, $M(P_{25}, P_{75})$ 为 $[10.00(10.00, 11.00)]$ mg,高于世界卫生组织推荐值(10 mg)。

3 讨论

3.1 安全问题频发

对于托法替布,美国FDA于2018年通报警示可致超敏反应,2019年又通报警告高剂量用于RA患者有肺

表3 托法替布相关超敏性及栓塞和血栓ADE报告基本信息

Tab. 3 Basic information of tofacitinib - related ADE reports of hypersensitivity, embolism and thrombosis

维度	亚类	超敏性事件(<i>n</i> = 6 994)	栓塞和血栓事件(<i>n</i> = 2 716)
性别	男	36(0.51)	17(0.63)
[例(%)]	女	179(2.56)	34(1.25)
	不清楚	6 779(96.93)	2 665(98.12)
年龄(岁)	$\bar{X} \pm s$	60 ± 13	65 ± 12
	$M(P_{25}, P_{75})$	61(53, 69)	66(57, 73)
体质量(kg)	$\bar{X} \pm s$	79 ± 22	81 ± 21
	$M(P_{25}, P_{75})$	76(63, 92)	79(66, 94)
报告者	消费者	3 269(46.74)	1 170(43.08)
[例(%)]	医师	1 290(18.44)	777(28.61)
	药师	1 142(16.33)	480(17.67)
	律师	1(0.01)	49(1.80)
	其他	1 243(17.77)	219(8.06)
	不清楚	49(0.70)	21(0.77)
报告国家	美国	6 024(86.13)	1 817(66.90)
[例(%)]	加拿大	471(6.73)	276(10.16)
	日本	127(1.82)	63(2.32)
	阿根廷	73(1.04)	111(4.09)

表4 SMQ层级ADE信号检测结果

Tab. 4 Results of ADE signal detection (at the SMQ level)

ADE类型	ROR	95%CI下限	PRR	χ^2 值
超敏性事件	0.52	0.51	0.53	3 075
栓塞和血栓事件	0.64	0.62	0.64	533

表5 超敏性ADE信号检测结果(按PT归类)

Tab. 5 Results of detection of hypersensitivity ADE signals (at the PT level)

PT	报告数 (例)	ROR	95%CI 下限	PT	报告数 (例)	PRR	χ^2 值
口腔黏膜炎	383	1.51	1.36	季节性过敏	173	3.22	257.62
水疱	264	1.14	1.01	过敏性鼻炎	13	3.89	27.08
季节性过敏	173	3.22	2.77	口咽水疱	11	3.31	17.26
口腔溃疡	149	1.82	1.55	口周皮炎	9	6.32	38.42
喷嚏	124	1.39	1.17	外阴阴道皮疹	6	2.79	6.77
过敏性鼻炎	13	3.89	2.24	肥大细胞活化综合征	6	2.31	4.36
口咽水疱	11	3.31	1.82	补体因子C3降低	3	3.08	4.11
口周皮炎	9	6.32	3.24				
外阴阴道皮疹	6	2.79	1.24				
肥大细胞活化综合征	6	2.31	1.03				

部血栓和死亡风险;英国药品和健康产品管理局于2019年发文要求禁用于肺栓塞高风险患者;2020年,欧洲药品管理局(EMA)认为其可增加高危因素患者肺血栓和深静脉血栓发生风险;2020年,加拿大卫生部认为其与静脉血栓栓塞事件之间存在关联性。可见,应重视托法替布的用药安全问题。

表6 栓塞和血栓ADE信号检测结果(按PT归类)

Tab. 6 Results of detection of embolism and thrombosis ADE signals (at the PT level)

PT	报告数 (例)	ROR	95%CI 下限	PT	报告数 (例)	PRR	χ^2 值
血栓形成	542	1.62	1.48	肺血栓形成	109	2.37	85.17
肺栓塞	437	1.12	1.02	操作后肺栓塞	4	3.88	8.31
肺血栓形成	109	2.38	1.97				
操作后肺栓塞	4	3.88	1.44				

3.2 病例报告信息

ADE中,患者性别构成比数据大部分缺失,已知数据显示女性占比高于男性,与流行病学调查结果^[12]一致。发生超敏性ADE患者年龄最小4个月,≥40岁的人群占比约83%,各年龄段均有分布;发生栓塞和血栓ADE患者年龄最小19岁,>55岁的约占70%(其中≥65岁的约占47%),提示>55岁的患者在使用托法替布时应高度警惕栓塞和血栓ADE发生风险。

3.3 托法替布与超敏性ADE

FDA 2018年修订的托法替布药品说明书警示其可致超敏反应,但仅提示血管性水肿和荨麻疹,未详细记载超敏反应的症状或诊断。本研究中2种方法虽在SMQ层级未检出可疑信号,但在PT层级均检出信号,且有6个重叠信号,分别为季节性过敏、口周皮炎、过敏性鼻炎、口咽水疱、外阴阴道皮疹、肥大细胞活化综合征,均为药品说明书中未标识的新的药品不良反应。此外,部分超敏性ADE为严重事件,会危及患者生命,因此在使用托法替布时应提前告知患者可能发生的超敏反应症状,一旦发生立即就医,避免导致严重后果。

3.4 托法替布与栓塞和血栓ADE

本研究中采用的2种方法在SMQ层级均未检出可疑信号,但在PT层级均检出信号,且有2个重叠信号,分别为肺血栓形成和操作后肺栓塞。此研究结果与2019年FDA、英国药品和健康产品管理局及2020年EMA、加拿大卫生部的警示结果一致。

因此,药师在用药交代时应告知患者,使用托法替布过程中若突发气促或呼吸困难、胸痛或背痛、咳血、大量出汗、皮肤湿冷或青紫等肺栓塞症状,以及明显的眼球突出、球结膜水肿等海绵窦血栓形成症状,应及时就医。同时,医护工作者应加强患者凝血功能和D-二聚体的监测,特别是对高危人群(如有炎症疾病、家族史、吸烟、高血压、肥胖、糖尿病、高龄、恶性肿瘤、静脉曲张、激素治疗、主要外科手术等)^[13],做到早检测、早发现、早处理,以降低相关ADE的发生率,确保用药安全。

3.5 药物使用剂量与栓塞和血栓ADE

2019年,FDA发布信息,警示使用托法替布10 mg、

每日2次治疗的RA患者的肺血栓和死亡风险增加。该剂量目前FDA仅批准用于溃疡性结肠炎治疗,尚未批准用于RA治疗。一项研究显示,按上述剂量服用托法替布治疗溃疡性结肠炎,且至少服用7个月的患者发生了深静脉血栓和肺栓塞,并伴静脉血栓栓塞的危险因素^[14]。本研究结果提示,托法替布5 mg、每日2次或更大剂量已可致栓塞和血栓ADE发生。

除治疗RA外,托法替布在强直性脊柱炎、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病的治疗中均有良好的研发前景,临床应用广泛。但其用量与栓塞和血栓ADE之间的关系仍需进一步验证。

3.6 本研究的局限性

本研究数据挖掘产生的信号仅表明托法替布与超敏性ADE、栓塞和血栓ADE的统计学关联,不代表药物与事件存在必然的因果关联;个例报告中的ADE可能是患者自身疾病进展或其他并发症或联合用药等因素影响的结果。同时,数据库存在低报漏报、内容不完整等现象,部分报告有偏倚和随意性,也会对信号结果造成影响。因此,托法替布超敏性及栓塞和血栓事件相关信号风险需进一步的临床用药观察加以评估和验证。

参考文献

[1] SMOLEN JS, ALETAHA D, MCINNES IB. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023 - 2038.

[2] MCINNES IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2017, 389(10086): 2328 - 2337.

[3] PISETSKY DS, WARD MM. Advances in the treatment of inflammatory arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012, 26(2): 251 - 261.

[4] 杨玉慧, 许秀丽, 张波. 治疗类风湿性关节炎新药托法替布[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(12): 53 - 55.

[5] SAKAEDA T, KADOYAMA K, MINAMI K, et al. Commonality of drug - associated adverse events detected by 4 commonly used data mining algorithms[J]. Int J Med Sci, 2014, 11(5): 461 - 465.

[6] TIEU C, BREDER CD. A Critical Evaluation of Safety Signal Analysis Using Algorithmic Standardised MedDRA Queries[J]. Drug Safety, 2018, 41(12): 1375 - 1385.

[7] 任经天, 王胜锋, 侯永芳, 等. 常用药品不良反应信号检测方法介绍[J]. 中国药物警戒, 2010, 8(7): 356 - 359.

[8] LUO BZ, QIAN YF, YE XF, et al. Present status and future prospect of signal detection methods for adverse drug reaction[J]. Pharm Care Res, 2009, 9(4): 255 - 260.

[9] BANAEI H, AHMED MU, LOUTFI A. Data mining for wearable sensors in health monitoring systems: a review of recent trends and challenges[J]. Sensors (Basel), 2013, 13(12):