

中图分类号: R95; R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)15-0109-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.028



基于 FAERS 的儿童奥司他韦不良事件信号挖掘与分析

杨波, 侯文婧, 廖雯, 温爱萍[△]

(首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050)

摘要:目的 为临床安全使用奥司他韦提供参考。方法 检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中2004年第一季度至2023年第一季度以奥司他韦为首要怀疑药物、发生于0~17岁患儿的药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)法、比例报告比值比(PRR)法进行信号挖掘,采用《国际医学用语词典》中的首选语(PT)及系统器官分类(SOC)进行编码和归类。结果 共挖掘到奥司他韦相关 ADE 报告 3 100 份,检测到阳性信号 76 个,主要集中在精神类(34 个)、各类神经系统疾病(13 个)、胃肠道疾病(7 个)、全身性疾病及给药部位各种反应(6 个)、免疫系统疾病(3 个)等 12 个 SOC。发生频次排前 20 位的 ADE 有幻觉(455 次)、异常行为(428 次)、呕吐(410 次)、谵妄(120 次)、意识模糊状态(111 次)等,信号强度排前 20 位的 ADE 仍以精神类、各类神经系统疾病、胃肠道疾病为主。发生频次和信号强度均排前 20 位的 ADE 有尖叫、恐惧、睡惊症,药品说明书中均未提及。结论 患儿临床应用奥司他韦时,应关注精神疾病、神经系统和胃肠道系统,以及皮肤和眼部的 ADE。

关键词:奥司他韦;儿童;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;不良事件;信号挖掘

Signal Mining and Analysis of Oseltamivir - Related Adverse Drug Events in Children Based on FAERS

YANG Bo, HOU Wenjing, LIAO Wen, WEN Aiping

(Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China 100050)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of oseltamivir in the clinic. **Methods** Adverse drug event (ADE) reports with oseltamivir as the primary suspected drug and occurring in children aged 0 - 17 years old from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2023 in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database were retrieved, and the ADE signals were mined by the reported odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method. The preferred technique (PT) and preferred system organ classification (SOC) from the *International Dictionary of Medical Terminology* were used for encoding and classification. **Results** A total of 3 100 oseltamivir - related reports were mined, with 76 positive signals detected, mainly concentrated in 12 SOC categories including psychiatric disorders (34 signals), various nervous system disorders (13 signals), gastrointestinal disorders (seven signals), general disorders and administration site conditions (six signals), and immune system disorders (three signals). The top 20 ADEs in terms of frequency were hallucinations (455 times), abnormal behavior (428 times), vomiting (410 times), delirium (120 times), and confusional state (111 times). The top 20 ADEs in terms of signal strength were psychiatric disorders, nervous system disorders, and gastrointestinal disorders. The top 20 ADEs in terms of frequency and signal strength were screaming, fear, and sleep terror, which were not listed in the drug instructions. **Conclusion** When using oseltamivir in the children in the clinic, attention should be paid to ADEs related to psychiatric disorders, nervous system disorders, gastrointestinal disorders, and skin and eye.

Key words: oseltamivir; children; FAERS; adverse drug events; signal mining

奥司他韦是一种作用于神经氨酸酶的特异性抑制剂,其活性代谢物能选择性地与流行性感冒(简称流感)病毒神经氨酸酶的活性部位相结合,控制病毒在宿主体内释放,抑制病毒的扩散、繁殖、传播^[1],适用于成人和1岁及以上儿童的流感治疗,以及成人和13岁及以上青少年的甲型、乙型流感的预防。2009年,甲型H1N1流感流行性暴发后,欧洲药品管理局(EMA)和美国食品和药物管理局(FDA)批准奥司他韦用于1岁以下婴儿^[2]。流感多发生于春季和冬季,传染性强,极易在人员密集的环境中传播^[3],尤其是在免疫能力低自我防

护意识较差的儿童中更易传播。据报道,奥司他韦治疗流感患儿的疗效确切^[4],能显著改善患儿的症状,缩短病程^[5-6]。随着奥司他韦用量的增加,患儿应用奥司他韦的安全性逐渐得到关注^[7-9]。FDA于2008年11月发出警告,奥司他韦可能引起精神错乱、幻觉等严重药品不良反应(ADR),甚至造成死亡,特别是在患儿中发生率较高^[10]。奥司他韦药品说明书中提及精神神经系统的药品不良事件(ADE)。FDA不良事件报告系统(FAERS)是一种公开的自发报告系统,用于药品和生物制品上市后的安全监控。为进一步研究奥司他韦在

第一作者:杨波,男,回族,大学本科,药师,研究方向为儿童用药,(电话)010-63138716(电子信箱)yangbo_361336275@qq.com。

[△]通信作者:温爱萍,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药理学和药事管理学,(电子信箱)wenaiping@ccmu.edu.cn。

患儿中用药的安全性,本研究中筛选FAERS中奥司他韦相关ADE报告,挖掘ADE信号,评价上市后的用药安全性,为临床安全和奥司他韦提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

采用OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net/>)进行数据查询,并对药物警戒数据进行清洗和标准化^[11]。检索FAERS中2004年第1季度至2023年第1季度奥司他韦相关ADE报告,限定首要怀疑(PS)药物为“oseltamivir”或“tamiflu”“oseltamivir phosphate”,且年龄为0~17岁。

1.2 数据处理

根据《国际医学用语词典》(MedDRA)中ADR术语集的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对报告中的ADE描述用语进行分类、描述。为减少适应证偏倚,将处方药物的适应证报告为ADR,将与奥司他韦适应证相关的PT从分析中删除,同时删除与药品质量相关或与药品以外因素相关的报告。

1.3 检测方法与标准

采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法进行信号挖掘。基于比例失衡法(表1和表2)计算ROR与PRR。本研究中纳入同时满足ROR法和PRR法信号要求的ADR。ROR法与PRR法具有良好的一致性,通过ROR值和PRR值排序得到的数据一致。PRR值和ROR值越大,ADR信号越强,表明目标药物与目标ADR间的统计学关系越强^[13]。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method

药物类别	目标ADE报告数	其他ADE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>a + b + c + d</i>

注:其他药物指FAERS中除目标药物奥司他韦外的所有药物。

Note: Other drugs refer to all drugs in FAERS except for the target drug oseltamivir.

表2 ROR法和PRR法计算公式与评价标准

Tab. 2 Calculation formulas and evaluation criteria of ROR and PRR methods

分析方法	计算公式	阳性信号生成条件 ^[12]
ROR法	$ROR = ad/bc$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	95% CI 下限 > 1, $a \geq 3$, 则提示生成1个阳性信号
PRR法	$PRR = [a/(a+b)]/[b/(b+d)]$ $\chi^2 = [(ad-bc)^2(a+b+c+d)]/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$, $a \geq 3$, 则提示生成1个阳性信号

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共收集到以奥司他韦为PS药物的报告3 100份,涉及931种ADE。报告数最多的国家为美国(47.58%);用药人群均为检查治疗;男女比例为1.48:1;年龄主要分布于0~12岁(81.55%);严重ADE结局共报告901例(29.06%),包括导致死亡(270例)、危及生命(113例)、导致住院或住院时间延长(479例)、致残(32例)、需要干预以防止永久性损害(7例)。详见表3。

表3 奥司他韦相关ADE报告基本信息($n = 3 100$)

Tab. 3 Basic information of oseltamivir - related ADE reports ($n = 3 100$)

项目	分类	报告份数	构成比(%)
性别	男	1 697	54.74
	女	1 146	36.97
	未知	257	8.29
年龄	0~6岁	1 451	46.81
	7~12岁	1 077	34.74
	13~17岁	572	18.45
报告国家	美国	1 475	47.58
	日本	830	26.77
	英国	140	4.52
	其他	655	21.13

2.2 ADE 报告及阳性信号涉及SOC

根据ROR法和PRR法阳性信号标准双重判定,逐一一对奥司他韦的ADE信号进行分析,共得到90个信号。二次筛选中排除产品问题(产品味道异常),各种手术及医疗操作(剖宫产),各类损伤中毒及操作并发症(跌倒),妊娠期、产褥期及围产期状况(正常新生儿和早产),全身性疾病及给药部位各种反应(无ADR和未明确定义的疾病),各类检查(甲型流感病毒检测阳性),感染及侵袭类疾病(包括H1N1流感、病原体耐药、流感性肺炎、流感性脑炎、流行性感、脑炎、流感)和药品适应证有关,以及与药物治疗无关的信号共14个。最终得到76个信号,涉及ADE报告2 945份,涉及12个SOC,详见表4。报告数排前5位的SOC分别为精神类、胃肠系统疾病、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、免疫系统疾病,挖掘到的信号数最多。SOC项下报告数排前5位的PT及ADE信号分析结果见表5。

2.3 阳性信号发生频次及强度排前20位的ADE

奥司他韦阳性信号中,发生频次排前5位的分别为幻觉、行为异常、呕吐、谵妄、意识模糊状态,详见表6;信号强度排前5的ADE分别为病态人格、热性谵妄、谵妄、妄想、惊恐反应,以精神类、各类神经系统疾病和胃肠系统疾病信号强度高。详见表7。

表4 奥司他韦ADE信号涉及系统器官分类(n = 2 945)

Fig. 4 The SOC of oseltamivir - related ADE signals (n = 2 945)

序号	SOC	信号数(个)	报告份数	报告构成比(%)
1	精神病类	34	1933	65.64
2	胃肠系统疾病	7	511	17.35
3	各类神经系统疾病	13	273	9.27
4	全身性疾病及给药部位各种反应	6	97	3.29
5	免疫系统疾病	3	41	1.39
6	各类检查	2	20	0.68
7	皮肤及皮下组织疾病	2	18	0.61
8	眼器官疾病	1	14	0.48
9	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2	13	0.44
10	呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	12	0.41
11	心脏器官疾病	1	7	0.24
12	血管与淋巴管疾病	2	6	0.20

3 讨论

本研究中基于FAERS对儿童服用奥司他韦的ADE信号进行挖掘与分析,共收集到3 100份报告,涉及931种ADE。经ROR法和PRR法双重判定,共挖掘出76个ADE信号,涉及2 945份报告。其中,神经精神(NPAEs)和胃肠系统ADR是常见ADR。

由表6和表7可知,发生频次排前20位的ADE中,有10种在药品说明书中未提及,以NPAEs为主,包括攻

击、哭、尖叫、恐惧、上腹痛、睡惊症、感受异常、定向力障碍、意识水平下降、言语障碍、精神病性障碍;信号强度排前20位的ADE中,有12种在药品说明书中未提及,仍以NPAEs为主,包括病态人格、热性谵妄、惊恐反应、梦话、撞头、睡惊症、恐惧、中间易醒型失眠、尖叫、语无伦次、嗅觉异常、梦游症。本研究结果与文献[14 - 19]的结论一致。针对NPAEs的处置措施,通常为停药,多在1~2d后恢复正常。

由表4可知,本研究中胃肠系统疾病的报告数排第2位,其中呕吐报道最多,与文献[20 - 21]的结果一致。分析原因,胃和小肠是奥司他韦吸收的主要部位^[21],儿童胃肠道未发育成熟,服用奥司他韦后易出现呕吐,严重者甚至会出血。另外,本研究中发现其他值得关注的ADE信号,包括皮肤及皮下组织疾病和眼器官疾病,具体表现为多形性红斑和眼肿。与文献[22 - 23]的结果一致。据报道,奥司他韦导致严重ADR Stevens - Johnson综合征^[24]。建议应重视皮肤ADR,密切观察并及时干预,以防发生不可挽回的后果。

本研究具有以下局限性:1)FAERS属自发呈报系统,可能因主观而漏报、错报、重复报告、报告不规范等;2)由于缺乏更详细的疾病与用药数据,尚无法分析药品与ADE间是否存在因果关系;3)我国病例较少,因

表5 器官分类项下ADE报告数排前5位的奥司他韦PT与ADE信号分析结果

Tab. 5 PT and ADE signals of the top five oseltamivir - related ADE reports in each SOC item

SOC	PT	报告份数	PRR(χ^2 值)	ROR	ROR的95%CI	SOC	PT	报告份数	PRR(χ^2 值)	ROR	ROR的95%CI		
精神病类	幻觉 [#]	455	8.54(3674.00)	8.68	6.46~11.65	脑病 [#]		27	3.09(35.24)	3.11	2.12~4.56		
	异常行为 [#]	428	11.69(3872.00)	13.78	12.37~15.35		呼吸系统、胸及纵隔疾病	闭塞性细支气管炎 [#]	5	6.97(18.86)	6.98	2.835~17.21	
	谵妄 [#]	120	25.77(2350.04)	26.96	22.06~32.95			支原体性肺炎 [#]	4	6.80(13.63)	6.81	2.49~18.65	
	意识模糊状态 [#]	111	7.89(625.02)	8.20	6.74~9.97			嗅觉异常 [#]	3	9.31(13.64)	9.32	2.88~30.14	
	梦魇 [#]	87	10.01(646.64)	10.32	8.26~12.88			免疫系统疾病	急性呼吸窘迫综合征 [#]	19	3.34(28.07)	3.35	2.12~5.30
感受异常 [#]	38	2.37(28.23)	2.39	1.73~3.30	唇部肿胀 [#]	14			2.15(7.34)	2.15	1.27~3.65		
全身性疾病及给药部位各种反应	体温过低 [#]	23	4.64(59.97)	4.67	3.08~7.10	肿舌 [#]	8		2.69(6.74)	2.70	1.337~5.44		
	步态无力 [#]	15	3.77(27.01)	3.79	2.26~6.34	各类检查	体温降低 [#]		11	5.83(37.59)	5.86	3.19~10.73	
	猝死 [#]	8	3.50(11.54)	3.50	1.73~7.08		脑电图异常 [#]		9	3.12(10.66)	3.13	1.612~6.07	
	起立困难 [#]	7	4.10(13.00)	4.11	1.93~8.73		皮肤及皮下组织疾病	多形性红斑 [#]	10	3.92(18.31)	3.93	2.09~7.38	
	胃肠系统疾病	呕吐 [#]	410	3.93(900.57)	4.50			4.017~4.97	冷汗 [#]	8	4.49(17.72)	4.50	2.222~9.13
上腹痛 [#]		57	2.01(27.91)	2.04	1.56~2.65			各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌炎 [#]	7	6.16(6.16)	6.18	2.89~13.21
呕血 [#]		17	3.66(29.38)	3.67	2.27~5.96	下肢骨折 [#]			6	7.23(24.80)	7.24	3.18~16.52	
干呕 [#]		12	2.10(5.75)	2.10	1.19~3.73	血管与淋巴管类疾病			皮下出血 [#]	3	7.45(10.26)	7.45	2.32~23.92
喷射样呕吐 [#]		6	9.67(35.56)	9.69	4.22~22.26		出血性休克 [#]		3	4.84(5.46)	4.84	1.53~15.35	
各类神经系统疾病	睡惊症 [#]	54	12.05(489.76)	12.29	9.27~16.29		心脏器官疾病		心肌炎 [#]	7	3.23(8.43)	3.24	1.53~6.86
	意识丧失 [#]	41	2.17(24.48)	2.19	1.60~2.99			眼器官疾病	眼肿 [#]	14	2.28(8.65)	2.28	1.34~3.88
	意识水平下降 [#]	34	2.44(26.98)	2.46	1.75~3.46								
	言语障碍 [#]	33	4.16(73.89)	4.20	2.965~5.96								

注: *为我国药品说明书中未提及的ADR, #为报告数排名前20的ADE。表6和表7同。

Note: * refers to the ADRs not listed in the drug instructions in China, # refers to the top 20 ADEs reports (for Tab. 5 - 7).

表6 奥司他韦阳性信号发生频次排前20位的ADE

Tab.6 The top 20 ADEs in term of frequency in oseltamivir

positive signals				
PT	报告份数	PRR(χ^2 值)	ROR	ROR的95%CI
幻觉	455	8.54(3 674.00)	8.68	6.46~11.65
异常行为	428	11.69(3 872.00)	13.78	12.37~15.35
呕吐	410	3.93(900.57)	4.47	4.11~4.97
谵妄	120	25.77(2 350.04)	26.96	22.06~32.95
意识模糊状态	111	7.89(625.09)	8.20	6.74~9.97
梦魇	87	10.01(646.64)	10.32	8.26~12.88
攻击*	87	2.14(51.87)	2.18	1.76~2.71
哭*	83	3.84(167.51)	3.93	3.15~4.91
尖叫*	73	11.09(607.53)	11.38	8.93~14.50
激越	67	2.17(40.99)	2.20	1.73~2.81
恐惧*	66	11.69(580.96)	11.96	9.27~15.44
上腹痛*	57	2.01(27.91)	2.04	1.56~2.65
睡惊症*	54	12.05(489.76)	12.29	9.27~16.29
意识丧失	41	2.17(24.48)	2.19	1.60~2.99
感受异常*	38	2.37(28.23)	2.39	1.73~3.30
定向力障碍*	35	6.76(157.65)	6.83	4.85~9.62
意识水平下降	34	2.44(26.98)	2.46	1.75~3.46
言语障碍*	33	4.16(73.89)	4.20	2.97~5.99
妄想	30	14.55(326.89)	14.70	10.05~21.50
精神病性障碍*	30	3.90(59.97)	3.93	2.73~5.66

表7 奥司他韦阳性信号强度排前20位的ADE

Tab.7 Top 20 ADEs in term of signal strength in oseltamivir

positive signals				
PT	报告份数	PRR(χ^2 值)	ROR	ROR的95%CI
病态人格*	3	372.35(192.06)	372.77	38.76~3 584.94
热性谵妄*	6	106.38(282.51)	106.63	35.81~317.49
谵妄	120	25.77(2 350.04)	26.96	22.06~32.95
妄想	30	14.55(326.89)	14.70	10.05~21.50
惊恐反应*	14	14.01(140.52)	14.08	8.09~24.51
梦话*	7	14.01(64.69)	14.05	6.42~30.72
异常行为	428	11.69(3 872.00)	13.78	12.37~15.35
撞头*	8	12.57(67.14)	12.60	6.09~26.11
睡惊症*	54	12.05(489.76)	12.29	9.27~16.29
恐惧*	66	11.69(580.96)	11.96	9.27~15.44
中间易醒型失眠*	27	11.72(232.29)	11.83	7.96~17.59
尖叫*	73	11.09(607.53)	11.38	8.93~14.50
出血性小肠结肠炎	4	10.79(24.25)	10.81	3.89~30.05
梦魇	87	10.01(646.64)	10.32	8.26~12.88
喷射样呕吐	6	9.67(35.56)	9.69	4.22~22.26
语无伦次*	12	9.49(76.91)	9.53	5.29~17.16
嗅觉异常*	3	9.31(13.64)	9.32	2.88~30.14
错觉	4	9.19(20.05)	9.21	3.33~25.44
幻觉	455	8.54(3 674.00)	8.68	6.46~11.65
梦游症*	15	8.46(85.56)	8.51	5.03~14.37

人种差异不一定能反映我国人群的用药安全性。

综上所述,临床应用奥司他韦治疗流感时,需要密切关注精神疾病、神经系统、胃肠道系统相关ADR并及时干预,以减少药害事件发生。

参考文献

[1] 孙成栋,王 燕,张雪梅,等. 甲型和乙型流感患者血细胞特点及磷酸奥司他韦治疗效果分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020,19(9):969-972.

[2] 范晓梅,李文周,王多干,等. 磷酸奥司他韦致小婴儿头部和肢体不自主抖动1例[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(3):344-345.

[3] 张 娟,秦进国. 莲花清瘟胶囊与磷酸奥司他韦联合治疗流行性感冒的疗效观察[J]. 黑龙江医药,2019,32(5):1047-1049.

[4] 王成中. 奥司他韦治疗小儿流行性感冒75例疗效及对血清细胞因子的影响[J]. 中国药业,2014,23(24):48-49.

[5] 陈文丰,谢 辉,沈 彤,等. 磷酸奥司他韦颗粒治疗儿童流行性上呼吸道感染的疗效与安全性分析[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(7):100-101.

[6] 蒋春颖,陈圣洁. 磷酸奥司他韦颗粒治疗儿童流行性感冒的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(8):65-66.

[7] 曹喜连. 磷酸奥司他韦颗粒治疗儿童流感病毒感染的疗效及安全性分析[J]. 医学理论与实践,2021,34(3):474-475.

[8] 李 晟,郑 磊. 基于真实世界数据的磷酸奥司他韦临床使用情况及安全性分析[J]. 中国药物警戒,2021,18(3):

250-255.

[9] 钟远萍,汤耀光. 磷酸奥司他韦颗粒治疗儿童流行性感冒的效果观察[J]. 中国处方药,2019,8(17):82-83.

[10] HOFFMAN KB,DEMAKAS A,ERDMAN CB,et al. Neuropsychiatric adverse effects of oseltamivir in the FDA Adverse Event Reporting System[J]. BMJ,2013,347:1-2.

[11] BÖHM R,VON HEHN L,HERDEGEN T,et al. OpenVigil FDA - Inspection of U. S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and Novel Clinical Applications [J]. PLoS One,2016,11(6):e0157753.

[12] 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,2011,8(5):294-298.

[13] 周 健,陈 力. 索拉非尼的不良信号挖掘[J]. 中国医药导报,2018,15(14):111-115.

[14] TOOVEY S,PRINSSSEN EP,RAYNER CR. Post - Marketing Assessment of Neuropsychiatric Adverse Events in Influenza Patients Treated with Oseltamivir: An Updated Review [J]. Adv Ther,2012,29(10):826-848.

[15] 黎 风,彭 媛,何 梅,等. 基于 FAERS 数据库的奥司他韦神经精神不良事件数据挖掘研究[J]. 药物与临床,2022,42(6):637-641.

[16] MORIMOTO K,NAGAMI T,MATSUMOTO N,et al. Developmental changes of brain distribution and localization of oseltamivir and its active metabolite Ro 64 - 0802 in rats[J]. J Toxicol Sci,2012,37(6):1217-1223.