

美国不良事件报告系统数据库中培美曲塞安全信号的检测

钟 燕^{1,2*}, 边桂芝^{1,2}, 张志勇^{1#} (1. 四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2786-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.16

摘要 目的:检测和分析培美曲塞上市后的安全信号,为临床合理用药提供参考。方法:采用数据挖掘法对美国不良事件报告系统数据库中培美曲塞的安全信号进行检测,并利用SPSS 19.0软件分析性别、年龄、剂量、适应证对目标信号的影响。结果:在纳入分析的5 397 235份报告中,共挖掘出173个培美曲塞安全信号,其中血液及淋巴系统报告数最多(491份),胃肠系统信号数最多(17个)。经统计学分析,相比其他系统不良事件,血液及淋巴系统和胃肠系统在性别($P=0.075$)和年龄($P=0.726$)分布中无统计学意义,在剂量($P=0.007$)和适应证($P=0.001$)分布中有统计学意义。结论:临床使用培美曲塞时应重视监测血液及淋巴系统和胃肠系统不良事件,尤其是合并使用非甾体抗炎药时。

关键词 培美曲塞;数据挖掘;药物不良事件;合理用药;美国不良事件报告系统;安全信号

Safety Signal Detection of Pemetrexed in American Adverse Events Reporting System

ZHONG Yan^{1,2}, BIAN Guizhi^{1,2}, ZHANG Zhiyong¹ (1. Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To detect and analyze the safety signals of pemetrexed in post-marketing, and provide references for rational drug use in the clinic. METHODS: A form of data mining techniques was used to detect the safety signals of pemetrexed in American adverse events reporting system and the analysis of signal effect factors i.e., gender, age, dosage and indication was performed by SPSS 19.0. RESULTS: 173 signals related to pemetrexed were excavated in 5 397 235 reports, and the number of reported adverse event in blood-lymphatic system was the most (491) and the number of signals in gastrointestinal system was the most (17). There was no statistical significance in the distribution of blood-lymphatic system and gastrointestinal system in gender ($P=0.075$) and age ($P=0.726$) compared to other system adverse event, but there was statistical significance in dosage ($P=0.007$) and indication ($P=0.001$). CONCLUSIONS: Adverse events induced by pemetrexed in blood-lymphatic system and gastrointestinal system should be monitored at the same time, especially combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs.

KEYWORDS Pemetrexed; Data mining; Adverse drug event; Rational drug use; American adverse events reporting system; Safety signals

随着医学数据库和计算机系统的发展,数据挖掘技术能够迅速准确地检测信号,在发现上市药物安全性问题中发挥着越来越重要的作用^[1]。所谓信号,世界卫生组织的定义是药物与不良事件之间可能存在因果关系的信息^[2],而这种关系是未知的或目前尚未完全证明的。培美曲塞是一种新型的抗叶

酸抗代谢药物,作用靶点包括嘧啶和嘌呤合成中的多种酶,2004年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准与顺铂联用治疗恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)和局部晚期肺癌或转移性非鳞状细胞型非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)^[3]。

[8] 连小兰.抗甲状腺药物治疗的利与弊[J].药品评价,2014,11(3):22.

[9] 金钰,朱静.抗甲状腺药物治疗甲亢患者血清FT₃、FT₄、TSH、CRP、APN、β₂-m和FBG测定及不良反应影响因素探讨[J].放射免疫学杂志,2013,26(1):12.

[10] 吴和,夏治纲.抗甲状腺药物引发关节炎综合征4例报道[J].中华全科医学,2013,11(6):993.

[11] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组.中国甲状腺疾病诊治指南:甲状腺功能亢进症

[J].中华内科杂志,2007,46(10):876.

[12] 国家食品药品监督管理总局.药品不良反应信息通报:第63期:警惕丙硫氧嘧啶的严重不良反应[EB].(2014-09-23)[2015-08-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/106757.html>.

[13] 连小兰,白耀,戴为信,等.丙硫氧嘧啶导致症状性肝损伤的临床特征及相关因素分析[J].中华内科杂志,2004,43(6):442.

[14] Yang J, Li LF, Xu Q, et al. Analysis of 90 cases of anti-thyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China[J]. *Thyroid*, 2015,25(3):278.

* 药师,硕士研究生。研究方向:上市药物评价研究。电话:028-85422667。E-mail:zhyanyan222@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:上市药物评价研究。电话:028-85422667。E-mail:asg-yong@163.com

(收稿日期:2015-09-14 修回日期:2016-03-20)

(编辑:晏妮)

2005年12月在我国上市,在NSCLC一线、二线和维持治疗及MPM治疗中的临床应用逐年上升,但上市后安全性研究资料少,因此本研究拟通过数据挖掘技术检测其安全信号,探索其上市后安全性问题,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

FDA不良事件报告系统(Adverse Events Reporting System, FAERS)数据库包含DEMO、DRUG、REAC、OUTC、PRSP、THER和INDI 7个文件,信息量大,数据丰富,用于支持FDA药物和生物制品上市后安全性检测项目。该数据库不良事件和药物治疗错误采用《国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)》的首选术语(Preferred Term, PT)编码,次年每季度更新数据。本研究选取近两年最新数据,即2012—2013年8个季度的数据进行研究。

1.2 数据处理

去除名称为食品、化妆品、医疗器械及名称不确定的报告和重复报告,得到总的药物不良事件(Adverse drug events, ADE)报告数后,以药物名称为“Alimta”、“LY-231514”、“Pemetrexed”、“Pemetrexed Sodium”、“Pemetrexed Disodium”和药物在不良事件中的角色“Primary Suspect Drug(PS)”进行检索,得到首要怀疑药物为培美曲塞的报告数。

1.3 数据挖掘

国际范围内并未建立信号检测的金标准,比值失衡测量法是目前在实际监测工作中被广泛应用的数据挖掘技术,包括报告比值法(Reporting Odd Ratio, ROR)、比例报告比值法(Proportional Reporting Ratio, PRR)、贝叶斯可信传播神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)和(多项)经验贝叶斯伽玛-泊松缩量估计法[(Multiple Item) Empirical Bayesian Gamma-Poisson Shrinker, (M)GPS]。本研究采用ROR,其算法基于比值失衡四格表,敏感性和早期发现信号的能力均较好^[4]。ROR比值失衡四格表见表1。

表1 ROR比值失衡四格表

Tab 1 Two-by-two contingency table of disproportionality

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>

$$ROR = (a/c)/(b/d) = ad/bc$$

$$ROR \text{ 的 } 95\% \text{ 置信区间(CI)} = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$$

检测标准为:(1) $a \geq 3$; (2)ROR95%CI下限 > 1 ,提示生成一个可疑信号,反之则不能产生信号。

1.4 信号分析方法

查找出培美曲塞能生成信号的ADE报告对应的用药信息,包括性别、年龄、剂量和适应证等,应用SPSS 19.0软件进行 χ^2 检验,根据 P 值判断目标系统ADE在各影响因素分布中有无统计学意义, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 信号检测结果

处理后得到总的ADE报告数为5 397 235份,以培美曲塞

为首要怀疑药物的ADE报告数为4 219份,经ROR共检测出173个培美曲塞安全信号,经BioPortal(<http://bioportal.bioontology.org/search>)对各信号PT进行主系统器官分类(System Organ Class, SOC)。信号的分类及报告数详见图1。

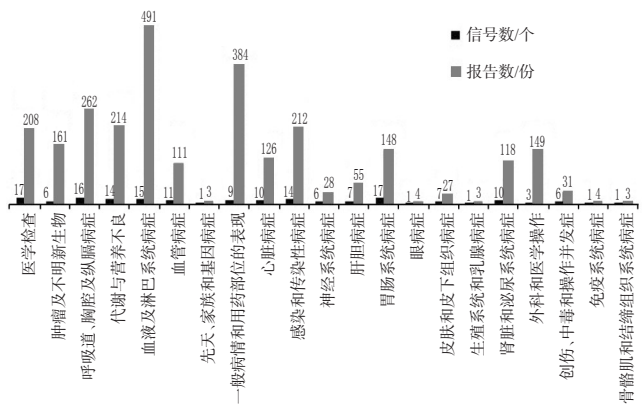


图1 信号的分类及报告数

Fig 1 Signal classification and the number of the reports

2.2 信号分析结果

2.2.1 信号筛选和确定优先级 信号检测结果显示,血液和淋巴系统报告数最多,胃肠系统信号数最多,且说明书中提示,培美曲塞与非甾体抗炎药(Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)存在药物相互作用,用药时需监测骨髓抑制和胃肠道毒性,因此本研究重点对血液及淋巴系统和胃肠系统的安全性问题进行研究。

其中,血液及淋巴系统信号PT包括:贫血(Anaemia)、溶血性贫血(Haemolytic anaemia)、发热性中性粒细胞减少(Febrile neutropenia)、粒细胞减少(Granulocytopenia)、白血球减少症(Leukopenia)、淋巴细胞减少(Lymphopenia)、中性粒细胞减少(Neutropenia)、中性粒细胞缺乏败血症(Neutropenic sepsis)、血小板减少(Thrombocytopenia)、全血细胞减少(Pan-cytopenia)、骨髓抑制(Bone marrow failure)、发热性骨髓发育不全(Febrile bone marrow aplasia)、黄疸(Jaundice)、弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation)、血栓性微血管病(Thrombotic microangiopathy);同时纳入医学检查中相关的信号PT:血红蛋白降低(Haemoglobin decreased)、白细胞计数减少(White blood cell count decreased)、中性粒细胞计数减少(Neutrophil count decreased)、血小板计数减少(Platelet count decreased)、血小板计数增加(Platelet count increased)、活化部分凝血酶时间延长(Activated partial thromboplastin time prolonged)。胃肠系统信号PT包括:嘴出血(Mouth haemorrhage)、口腔念珠菌病(Oral candidiasis)、口腔炎(Stomatitis)、食管炎(Oesophagitis)、呃逆(Hiccups)、吐血(Haematemesis)、腹泻(Diarrhoea)、胃溃疡(Gastric ulcer)、胃溃疡出血(Gastric ulcer haemorrhage)、结肠炎(Colitis)、小肠结肠炎(Enterocolitis)、肠梗阻麻痹(Ileus paralytic)、小肠梗阻(Small intestinal obstruction)、肠穿孔(Intestinal perforation)、小肠穿孔(Small intestinal perforation)、大肠穿孔(Large intestine perforation)、急性胰腺炎(Pancreatitis acute),检测数据见表2。

表2 目标系统信号及数据

Tab 2 The target system signals and data

PT	a值	ROR值	95%CI下限	说明书存在情况
贫血	82	4.03	3.24	是
溶血性贫血	6	8.17	3.66	是
发热性中性粒细胞减少	65	15.51	12.12	是
粒细胞减少	4	5.76	2.15	是
白血球减少症	22	6.10	4.01	是
淋巴细胞减少	4	5.15	1.93	否
中性粒细胞减少	68	9.41	7.40	是
中性粒细胞缺乏败血症	3	5.25	1.69	是
血小板减少	82	10.51	8.44	是
全血细胞减少	80	17.91	14.34	是
骨髓抑制	35	21.19	15.15	是
发热性骨髓发育不全	14	48.13	28.21	否
黄疸	6	2.47	1.11	否
弥散性血管内凝血	17	13.19	8.17	否
血栓性微血管病	3	7.19	2.31	否
血红蛋白降低	20	2.203	1.42	是
白细胞计数减少	26	3.29	2.23	是
中性粒细胞计数减少	25	8.54	5.76	是
血小板计数减少	38	5.03	3.65	是
血小板计数增加	3	4.28	1.38	否
活化部分凝血酶时间延长	4	8.70	3.25	否
嘴出血	4	6.70	2.51	否
口腔念珠菌病	4	3.67	1.37	否
口腔炎	19	4.67	2.97	是
食管炎	7	6.39	3.04	是
呃逆	4	7.53	2.81	是
吐血	6	2.96	1.33	否
腹泻	51	1.39	1.05	是
胃溃疡	5	2.69	1.12	否
胃溃疡出血	3	6.32	2.03	否
结肠炎	8	3.41	1.70	否
小肠结肠炎	3	8.70	2.79	否
肠梗阻麻痹	7	18.25	8.65	否
小肠梗阻	4	3.24	1.21	否
肠穿孔	9	9.51	4.93	否
小肠穿孔	4	24.25	9.01	否
大肠穿孔	5	8.40	3.48	否
急性胰腺炎	5	2.68	1.12	否
合计	755			

有71例患者同时出现了这两个系统不良反应,查询用药情况发现,13例(其中,1例同时使用32种NSAIDs类药物)合并使用了NSAIDs类药物,安乃近6例,阿司匹林4例,对乙酰氨基酚2例,双氯芬酸钠2例。

2.2.2 目标信号资料整理 755份目标信号ADE在性别构成上,男性(520份,68.9%)明显高于女性(218份,28.9%),还有17份未记录;年龄分布上,以40岁以上患者居多,这可能与肺癌发生的流行病学相关。

在查询目标信号资料中发现,最初报告ADE的人员职业信息和ADE发生地区信息齐全,数据统计见表3和表4。其中,患者报告的ADE最多,其次为医师,药师最少,一方面说明大多数患者具备安全用药常识,另一方面也提示在实际工作中,应采取积极有效措施发挥药师的作用和加强对医药卫生人员的培训,以提高报告质量和数量。上报地区中,欧洲各国报告最多,法国居首(152份);亚洲以日本报告最多,150份,我

国仅有4份;北美洲仅美国一国就上报121份。

表3 上报人员的职业分布

Tab 3 Distribution of reporter's occupation

报道者职业	报告数,份
患者	396
医师	330
注册护士	7
其他卫生专业人员	16
药师	6
合计	755

表4 上报地区分布

Tab 4 Geographical distribution of reporters

地区	国家数,个	报告数,份
亚洲	9	183
非洲	1	1
北美洲	1	121
南美洲	2	8
欧洲	16	437
大洋洲	1	5
合计	30	755

2.2.3 不同因素对信号的影响 产生信号的2742份培美曲塞ADE报告数中,查询性别、年龄、剂量、适应症信息均完整的有1489份,其中血液及淋巴系统和胃肠系统有492份。经过 χ^2 检验,血液及淋巴系统和胃肠系统ADE与其他系统ADE在性别和年龄分布上无统计学意义($P>0.05$);剂量和适应证分布上有统计学意义($P<0.05$),经两两 χ^2 检验,说明书推荐剂量组即500 mg/(m²·d)和500~1000 mg组间有统计学意义($P=0.003$),非鳞状细胞型NSCLC组和其他肿瘤组间有统计学意义($P=0.000$),结果见表5。

表5 信号影响因素的 χ^2 检验结果

Tab 5 Result of Chi-square test for signal effect factors

影响因素	分类	目标系统报告数,份	其他系统报告数,份	P值
性别	男	360	692	0.075
	女	132	305	
年龄,岁	>40	7	14	0.726
	40~65	202	431	
	>65	283	552	
剂量	500 mg/(m ² ·d)	230	375	0.007
	<500 mg	11	36	
	500~1000 mg	208	486	
	>1000 mg	43	100	
适应症	非鳞状细胞型NSCLC	416	898	0.001
	MPM	24	40	
	其他肿瘤	52	59	

3 讨论

MedDRA可以从检索与报告的不同角度归类术语(如从病因学或表现部位)。本研究采用SOC法对检测出的信号PT进行分类,SOC法具有多轴性,即一个PT对应一个以上的SOC,但只有其中一个SOC被指定为主SOC。定义主SOC可以帮助MedDRA用户列举不良事件时做到唯一性,避免汇总

数据时重复计算^[6]。但本研究若只考查主SOC中的ADE,很难确保数据的完整性,例如血细胞计数、凝血功能等实验室检查是血液及淋巴系统疾病的主要诊断依据^[6-7],而实验室检查主SOC为医学检查(investigations)。因此,为避免丢失一部分数据和确保结果的可靠性,本研究纳入了investigations中相关ADE,如血红蛋白降低、血小板计数增加、活化部分凝血酶时间延长等。需要注意的是,对于实验室检查中数据的采纳要有权威的标准,不可随意取舍。

本研究检测出的血液及淋巴系统信号中的各类血细胞减少和胃肠系统信号中的呃逆、口腔炎和腹泻在培美曲塞临床研究资料中就非常常见^[7-9],胃肠系统的结肠炎(礼来公司生产的力比泰)和大肠炎(江苏豪森公司生产的普来乐)在上市后资料有罕见报告,其他信号是否为培美曲塞新的药品不良反应,有待进一步的评价和验证。因为数据挖掘产生的信号,只形成某种假设或猜想,表明药物-ADE组合的信号有统计学关联,具有提示作用^[8]。再者,FAERS数据库的这些不良事件是在样本量不确定的人群中自愿报告的,无法可靠地估计发生率,也无法可靠确定与药物暴露之间的因果关系。

我国ADR监测网络收集的数据未对公众开放,无法自行开展我国上报数据的评价分析。根据国家食品药品监督管理局每期的ADR信息通报和国家ADR监测年度报告,未有培美曲塞血液及淋巴系统和胃肠系统ADE的报告。以主题词“培美曲塞”和“不良反应”检索中文数据库(中国知网、维普、万方和中国生物医学文献),IV度骨髓抑制^[10]和消化道出血^[10]各有1例报告。以骨髓抑制和胃溃疡及胃溃疡出血等ADE尤应引起重视,尤其是合并使用NSAIDs时。

本研究中血液及淋巴系统和胃肠系统ADE相比其他系统ADE,在性别和年龄分布中无统计学意义,提示应对不同性别、不同年龄段患者予以相同的重视,其发生血液和淋巴系统和胃肠系统ADE的风险相当。在剂量分布中,500 mg/(m²·d)组和500~1 000 mg组间有统计学意义。500 mg/(m²·d)是说明书推荐剂量,500~1 000 mg是临床使用中较为集中的剂量(因为大多体表面积在1.5 m²左右),但由于资料中患者体质量数据缺失较多,无法按体表面积计算患者用药剂量是否准确,剂量与不良反应的发生存在怎样的关联有待考证。在适应证分布中,非鳞状细胞型NSCLC组和其他肿瘤组间有统计学意义。虽然培美曲塞也已被证明在其他实体肿瘤是有效的,包括乳腺癌、间皮瘤、结肠癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、子宫癌、头颈部癌^[11],但还未纳入该药药品说明书中;且刘铎等^[12]研究显示,全球均存在肿瘤患者超说明书用药现状,且超剂量、超适应证在超说明书用药医嘱中分别占第1和第2位。故在临床

应用中为保障合理用药,用药时仍需控制在推荐剂量和适应证内,避免超说明书用药。

参考文献

- [1] Deshpande G, Gogolak V, Smith SW. Data mining in drug safety-review of published threshold criteria for defining signals of disproportionate reporting[J]. *PharmMed*, 2010,24(1):37.
- [2] 陈易新.上市后药品风险管理的技术实践:药物警戒中的信号挖掘和评价[J]. *中国处方药*, 2007,11(1):53.
- [3] Cohen MH, Johnson JR, Wang YC, et al. FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2005,10(4):363.
- [4] van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002,11(1):3.
- [5] 吴桂芝,田春华,王丹,等.WHOART和MedDRA在药品不良反应监测中的应用[J]. *中国药物警戒*, 2010,7(2):81.
- [6] 陆再英,谢毅,钟南山,等.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:563-566.
- [7] Velez M, Arango BA, Perez CA, et al. Safety and efficacy of pemetrexed in maintenance therapy of non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Occupational Medicine & Toxicology*, 2008,3(1):34.
- [8] 张晓兰,夏佳.浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理[J]. *药物警戒*, 2012,11(21):90.
- [9] 刘晓钰,刘娜.培美曲塞致IV度骨髓抑制1例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013,32(1):66.
- [10] 潘雁,朱珺.培美曲塞致肾功能不全、消化道出血[J]. *药物不良反应杂志*, 2007,9(2):94.
- [11] Vansteenkiste J. Improving patient management in metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2007,57(2):12.
- [12] 刘铎,吴东媛,刘朦朦,等.全球肿瘤患者超说明书用药现状的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2015,15(5):508.

(收稿日期:2015-07-21 修回日期:2015-12-10)

(编辑:李 劲)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅