

达沙替尼和伊马替尼的不良反应信号检测研究[△]

吴邦华^{1,2*}, 闫康³, 陈力^{2,4,5#} (1. 四川大学华西第二医院信息管理部, 成都 610041; 2. 出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 3. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 4. 四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 5. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041)

中图分类号 R51 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2840-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.23

摘要 目的:挖掘达沙替尼和伊马替尼的不良反应(ADR)信号,为两药的临床安全使用提供参考。方法:采用关于达沙替尼和伊马替尼的报告比值法(ROR)和比例报告比值法(PRR),对美国FDA不良事件报告系统2012年第4季度—2016年第4季度共17个季度的比例失衡法中的报告进行数据挖掘,使用国际医学用语字典对报告中的ADR描述用语进行标准化,并对经两种方法检测同时有信号的ADR进行二次筛选。结果与结论:共得到达沙替尼ADR信号505个,伊马替尼ADR信号929个;经二次筛选后得到达沙替尼ADR信号351个,伊马替尼ADR信号649个,其中有153个信号为达沙替尼和伊马替尼的重叠信号。本研究所得到的达沙替尼和伊马替尼的ADR信号与已知的相关安全性信息基本一致,其ADR主要累及胃肠系统、血液及淋巴管、肾脏及泌尿系统、心血管和肌肉骨骼等方面。但也发现药品说明书有收录不全之处,如检测到的达沙替尼可能引起泌尿系统相关ADR的信号在其药品说明书中尚未提及,且伊马替尼可引起左心房与右心房扩张的ADR信号也均未收录于其说明书中;而伊马替尼说明书提到的常见ADR如头痛等,却未在本研究信号强度前50位出现。此外,两药的ADR也各有不同之处,如眶周水肿、眼部水肿等7个ADR信号中,伊马替尼远远强于达沙替尼;而心包积液、胸腔积液等5个ADR信号中,达沙替尼远远强于伊马替尼。这提示临床应注意根据患者个体情况选择用药。

关键词 达沙替尼;伊马替尼;不良反应信号;比例失衡法;报告比值法;比例报告比值法

Study on ADR Signal Detection of Dasatinib and Imatinib

WU Banghua^{1,2}, YAN Kang³, CHEN Li^{2,4,5} (1. Dept. of Information Management, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 3. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5. Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To mine the ADR signals of dasatinib and imatinib, and to provide reference for safe use of two drugs in clinic. METHODS: ROR and PRR method of disproportionality measures were used to mine the data in the reports about dasatinib and imatinib of 17 quarters from FDA ADE Reporting System during the fourth quarter of 2012-the fourth quarter of 2016. ADR description terms in reports were standardized with international medical terms dictionary. ADR with signal detected by both methods were screened again. RESULTS & CONCLUSIONS: Totally 505 ADR signals for dasatinib and 929 ADR signals for imatinib had been found by ROR and PRR. After re-screening, there were 351 ADR signals for dasatinib and 649 ADR signals for imatinib, including 153 ADR signals for both dasatinib and imatinib. ADR signals for both dasatinib and imatinib obtained in this study were in agreement with known safety information. ADR mainly occurred in gastrointestinal tract, blood and lymphatics, kidney and urinary system, cardiovascular and musculoskeletal tissue, etc. However, incomplete information in the instructions was also found, such as possible urinary system-related ADR signals caused by dasatinib were detected in this study is not mentioned in drug instruction; imatinib could cause ADR signals of left atrium and right atrium dilation, which were not included in their instructions. Common ADRs, such as headaches, mentioned in drug instructions of imatinib, did not appear in the top 50 signal intensities in this study. In addition, the ADR of the two drugs also varied, such as 7 ADR signals as periorbital edema and ocular edema of for imatinib were much stronger than dasatinib; 5 ADR signals of dasatinib, such as pericardial effusion and pleural effusion were much stronger than imatinib, indicating clinical drug selection should be based on individual situation of patients.

KEYWORDS Dasatinib; Imatinib; ADR signals; Measures of disproportionality; ROR; PRR

△ 基金项目:四川省科技厅基金资助项目(No.2015ZR0149)

* 工程师, 硕士。研究方向:医院信息管理。电话:028-85503980。E-mail:233671612@qq.com

通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:临床药学与医院合理用药。电话:028-85503057。E-mail:microcl@sina.com

分子靶向药物伊马替尼和达沙替尼均属于酪氨酸激酶抑制剂,分别于2001年^[1]和2006年^[2]被美国FDA批准用于治疗慢性粒细胞白血病,目前均已在国内上市,

其较常见的不良反应(ADR)累及器官/系统主要集中在血液、胃肠道、心血管和肌肉骨骼等方面。目前国内已有关于达沙替尼^[3]和伊马替尼^[4]ADR的病例分析报道,但尚无关于达沙替尼和伊马替尼 ADR 信号的系统分析报道。本研究利用数据挖掘技术对两种药物进行 ADR 信号检测,旨在为两药的临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究资料来源于美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS)。FAERS 数据来源为自发呈报系统(SRS),报告者为卫生健康工作人员或患者,由其自发向 FAERS 数据库报告 ADR 信息。收集 FAERS 数据库中 2012 年第 4 季度—2016 年第 4 季度共 17 个季度的报告数据,包括人口资料、药物使用信息、ADR、结果、报告来源、日期和原发疾病等内容,将其导入 SQL 数据库中。排除重复报告后,共得到“首要怀疑药物”的相关报告 38 412 726 例,从中筛选出用药名称为 Dasatinib(达沙替尼)或 Sprycel(施达赛)且为首要怀疑药物的报告,共 27 486 例;筛选出用药名称为 Imatinib(伊马替尼)或 Gleevec(格列卫)且为首要怀疑药物的报告,共 36 459 例。

1.2 研究方法

国内外用于药物 ADR 信号检测的数据挖掘方法主要是比例失衡法^[5]。其原理是比较目标药物-事件的出现频率与背景频率的差异,即在一个包含所有药物-事件报告的数据库中,当目标药物-事件组合(DEC)的出现频率明显高于整个数据库的背景频率并且达到了设定的阈值,就认为产生了一个信号(Signals)^[6]。

比例失衡法主要包括报告比值比法(ROR)、比例报告比值法(PRR)、综合标准法(MHRA)、贝叶斯置信度递进神经网络(BCPNN)和伽马泊松分布缩减法(MGPS)等^[7]。由于 ROR 法和 PRR 法具有计算简单、能估计相对危险度、可减少由于对照组选择所带来的偏倚、计算结果一致性好等特点^[8],因此本次研究使用了比例失衡法中的 ROR 法和 PRR 法。比例失衡法均采用四格表,再利用对应的公式计算出 ROR 值和 PRR 值,数值越大,信号就越强,说明目标药物与目标 ADR 之间的统计学联系越强,详见表 1、表 2(表中 95% CI 是指 95% 置信区间)。

表 1 比例失衡法所用四格表

药物种类	目标 ADR 报告数	其他 ADR 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>

1.3 数据处理方法

由于 SRS 的 ADR 描述用语具有多样性,因此使用特定的术语集或字典将其重新编码能使原本复杂多样

表 2 ROR 法和 PRR 法的计算公式及阈值

Tab 2 The calculation formula and threshold of ROR method and PRR method

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{(a/b)}{(c/d)} = \frac{ab}{cd}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}$ $95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})}}$	$a \geq 3$; ROR 的 95% CI 下限 > 1 , 则提示生成一个信号
PRR 法	$PRR = \frac{a(a+c)}{b(b+d)}$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d})}$ $95\% CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d})}}$	$a \geq 3$; PRR 的 95% CI 下限 > 1 , 则提示生成一个信号

的 ADR 描述用语标准化,以便研究和统计。由于本研究所用数据库 FAERS 采用的是国际医学用语字典 (MedDRA) 编码,因此本研究也采用 MedDRA 对报告中的 ADR 描述用语进行标准化,以免将相同的 ADR 重复统计。本次研究主要使用的术语为 MedDRA 中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT),其中 SOC 为 ADR 的分类,PT 为 ADR 的标准名称。

筛选出报告数 > 3 的 PT,统计其四格表(表 1)中的各值。应用 ROR 法和 PRR 法的公式分别计算相应 ROR 值、PRR 值及各自的 95% CI。ROR 法出现信号的判别方式为:若报告数 > 3 ,ROR 95% CI 的下限 > 1 ,则提示生成一个信号。PRR 法出现信号的判别方式为:若报告数 > 3 ,PRR 值 > 2 ,PRR 95% CI 的下限 > 1 ,则提示生成一个信号。

由于 ROR 法和 PRR 法均有很强的灵敏性,因此较容易出现假阳性信号^[9]。为避免出现假阳性信号且筛选出信号较强、较常出现的 PT,本研究选取经两种方法检测同时有信号的 PT 作为研究对象,并提高阈值,将有信号的 PT 进行二次筛选。筛选方法为:目标药物的目标 ADR 报告数(即四格表中的 *a*) > 5 ,所有药物的目标 ADR 报告数(即四格表中的 *a+c*) ≥ 100 。

2 结果

2.1 ADR 信号检测结果

将筛选出的 PT 用 ROR 法和 PRR 法进行计算后,共得到达沙替尼 ADR 信号 505 个,伊马替尼 ADR 信号 929 个,均为使用 ROR 法和 PRR 法检测的重合信号。经过二次筛选后,得到达沙替尼 ADR 信号 351 个,伊马替尼 ADR 信号 649 个。达沙替尼和伊马替尼信号强度排名前 50 位的 ADR 分别见表 3、表 4(表中按 ROR 值排序)。

2.2 ADR 信号重叠情况

将达沙替尼与伊马替尼经二次筛选后的 ADR 信号进行统计,共计 153 个重叠信号。将重叠信号按 MedDRA 中的 SOC 进行分类后显示,胃肠系统疾病有 23 个信号,血液及淋巴管类疾病有 19 个信号,皮肤及皮下组织类疾病有 15 个信号,呼吸系统、胸及纵隔疾病有 15 个

表3 达沙替尼信号强度排前50位的ADR

Tab 3 Top 50 ADR signals in the list of dasatinib signal density

PT	报告数	占比,%	ROR值 (95%CI下限)	PRR值 (95%CI下限)
淋巴组织增生	37	0.13	431.18(298.20)	430.60(297.91)
乳糜胸	31	0.11	328.34(222.00)	327.97(221.83)
气胸	63	0.23	275.57(210.28)	274.94(209.91)
血压升高	12	0.04	188.38(103.09)	188.30(103.07)
尿酸异常	12	0.04	174.64(95.82)	174.57(95.80)
骨髓抑制	37	0.13	115.75(82.76)	115.60(82.68)
肺泡蛋白质沉积症	9	0.03	99.79(50.74)	99.75(50.73)
淋巴细胞性白血病	7	0.03	74.64(34.89)	74.62(34.89)
胸腔积液	1 072	3.90	61.06(57.37)	58.71(55.30)
巨细胞病毒性肠炎	13	0.05	51.16(29.41)	51.14(29.41)
胎儿水肿	8	0.03	49.89(24.64)	49.88(24.64)
出血性结肠炎	19	0.07	49.08(31.06)	49.05(31.05)
基因突变	10	0.04	42.08(22.43)	42.06(22.43)
肌钙蛋白T增加	12	0.04	41.09(23.14)	41.07(23.14)
血液恶性肿瘤	6	0.02	40.10(17.81)	40.09(17.81)
高血压脑病	6	0.02	34.92(15.53)	34.91(15.53)
肝昏迷	10	0.04	31.82(17.00)	31.81(17.00)
脱髓鞘性多发性神经病	7	0.03	30.18(14.27)	30.17(14.27)
胃肠道黏膜病变	6	0.02	28.51(12.70)	28.50(12.70)
心包积液	169	0.61	27.06(23.23)	26.90(23.11)
胸膜炎	53	0.19	24.42(18.61)	24.37(18.58)
肾病综合征	35	0.13	23.34(16.71)	23.31(16.69)
淋巴细胞增多	13	0.05	23.32(13.48)	23.31(13.47)
流产	46	0.17	20.93(15.64)	20.90(15.62)
恶性肿瘤进展	412	1.50	20.77(18.83)	20.48(18.59)
避孕无效	12	0.04	20.17(11.41)	20.17(11.41)
慢性移植物抗宿主病	19	0.07	19.84(12.62)	19.83(12.61)
肺水肿	237	0.86	19.42(17.07)	19.26(16.95)
大肠溃疡	13	0.05	18.35(10.61)	18.34(10.61)
体液潴留	266	0.97	16.28(14.41)	16.13(14.30)
非酒精性脂肪肝	8	0.03	15.81(7.87)	15.80(7.87)
胸膜纤维化	7	0.03	15.52(7.37)	15.52(7.37)
感染性结肠炎	6	0.02	14.45(6.46)	14.45(6.46)
肺动脉高压	87	0.32	14.21(11.50)	14.17(11.47)
肾小球肾炎	8	0.03	13.90(6.93)	13.90(6.93)
皮肤色素减退	6	0.02	13.72(6.14)	13.71(6.14)
全血细胞计数下降	64	0.23	13.51(10.56)	13.48(10.54)
心包炎	29	0.11	13.46(9.34)	13.45(9.33)
肺出血	35	0.13	13.33(9.56)	13.32(9.55)
高热	24	0.09	12.63(8.45)	12.62(8.44)
血小板异常	7	0.03	12.60(5.99)	12.60(5.99)
红细胞增多	7	0.03	12.42(5.90)	12.42(5.90)
全身性水肿	42	0.15	11.48(8.47)	11.46(8.46)
中性粒细胞减少	104	0.38	9.77(8.05)	9.74(8.03)
剥脱性皮炎	20	0.07	9.75(6.28)	9.74(6.27)
血栓性微血管病	22	0.08	9.34(6.14)	9.34(6.14)
皮肤病	73	0.27	9.11(7.23)	9.09(7.22)
血小板减少	260	0.95	8.82(7.81)	8.75(7.75)
痤疮	75	0.27	8.06(6.42)	8.04(6.41)
白细胞减少	215	0.78	7.94(6.94)	7.88(6.90)

信号,全身性损害及给药部位反应有14个信号等,详见表5。

2.3 达沙替尼与伊马替尼ADR信号强度差别

对两药的ADR重叠信号进行比较,结果153个

表4 伊马替尼信号强度排前50位的ADR

Tab 4 Top 50 ADR signals in the list of imatinib signal density

PT	报告数	占比,%	ROR值 (95%CI下限)	PRR值 (95%CI下限)
胃肠道间质瘤	304	0.83	487.82(427.96)	482.44(423.69)
细胞遗传异常	25	0.07	317.68(205.74)	317.39(205.62)
肿瘤复发	134	0.37	247.43(205.84)	246.23(205.00)
慢性粒细胞白血病复发	21	0.06	242.56(152.59)	242.37(152.52)
慢性粒细胞白血病	200	0.55	193.36(166.71)	191.96(165.67)
吻合口水肿	20	0.05	191.45(119.96)	191.31(119.91)
白血病复发	76	0.21	180.39(142.02)	179.89(141.71)
疤痕	25	0.07	174.73(115.27)	174.57(115.20)
胃窦血管扩张症	39	0.11	167.31(120.00)	167.07(119.88)
第二原发恶性肿瘤	290	0.80	132.50(117.40)	131.11(116.31)
眶周水肿	147	0.40	124.03(104.74)	123.37(104.27)
基因突变	22	0.06	96.09(62.37)	96.01(62.34)
食管不适	20	0.05	87.07(55.42)	87.01(55.39)
血小板平均体积下降	13	0.04	82.56(47.18)	82.52(47.17)
肿瘤破裂	12	0.03	78.71(44.00)	78.68(43.99)
嗜酸性粒细胞比例增高	11	0.03	77.62(42.29)	77.59(42.28)
甲状腺良性肿瘤	24	0.07	76.41(50.66)	76.35(50.63)
嗜碱性粒细胞增加	14	0.04	76.41(44.61)	76.37(44.60)
吻合口红斑	20	0.05	73.75(47.03)	73.70(47.01)
骨髓增生	10	0.03	70.20(37.19)	70.18(37.19)
血碳酸氢盐增加	9	0.02	69.46(35.56)	69.44(35.56)
鼻塞痒	20	0.05	67.35(42.99)	67.30(42.98)
流泪障碍	10	0.03	67.17(35.61)	67.14(35.60)
阴茎水肿	6	0.02	66.52(29.32)	66.50(29.32)
纤维组织细胞瘤	8	0.02	60.73(26.82)	60.72(26.82)
右心房扩张	12	0.03	60.31(33.83)	60.28(33.83)
急性淋巴细胞白血病复发	28	0.08	57.99(39.73)	57.93(39.70)
粒细胞异常	6	0.02	51.10(22.63)	51.09(22.63)
骨髓水肿	16	0.04	50.81(30.85)	50.78(30.84)
阴囊水肿	7	0.02	42.51(20.04)	42.50(20.04)
雀斑	13	0.04	41.47(23.88)	41.45(23.88)
肌脓肿	7	0.02	37.90(17.89)	37.89(17.89)
舌麻痹	6	0.02	37.42(16.63)	37.41(16.63)
腹腔脓毒症	11	0.03	37.30(20.49)	37.29(20.49)
血红蛋白减少	10	0.03	37.06(19.77)	37.04(19.77)
血管供血不足	6	0.02	34.78(15.47)	34.77(15.47)
慢性移植物抗宿主病	30	0.08	31.61(22.00)	31.57(21.99)
肺部肉芽肿	11	0.03	30.74(16.91)	30.72(16.91)
吻合口疼痛	28	0.08	29.99(20.62)	29.96(20.61)
左心房扩张	17	0.05	28.35(17.54)	28.33(17.53)
肝肿瘤	33	0.09	26.70(18.92)	26.67(18.90)
眼部浮肿	228	0.63	25.91(22.71)	25.70(22.56)
急性淋巴细胞性白血病	17	0.05	24.62(15.24)	24.60(15.23)
肝损害	32	0.09	24.34(17.16)	24.31(17.15)
眼出血	90	0.25	23.14(18.78)	23.07(18.74)
恶性肿瘤进展	419	1.15	21.14(19.18)	20.83(18.93)
腹部肿块	17	0.05	21.08(13.05)	21.07(13.05)
血铁减少	64	0.18	19.67(15.36)	19.63(15.34)
胃癌	33	0.09	17.99(12.76)	17.97(12.75)
体液潴留	257	0.70	15.71(13.89)	15.58(13.78)

ADR重叠信号中有99个信号的伊马替尼的ROR值和PRR值均大于达沙替尼,即伊马替尼的ADR信号强于达沙替尼。其中,眶周水肿、基因突变、眼部水肿、慢性移植物抗宿主病、眼出血、血铁减少和白血病等7个

表5 达沙替尼与伊马替尼的ADR重叠信号

Tab 5 Overlapped signals of ADR induced by dasatinib and imatinib

SOC	PT	信号数
胃肠系统疾病	便秘;便血;肠炎;大便变色;恶心;腹部不适;腹痛;腹泻;腹胀;结肠炎;口腔疼痛;口臭;难辨梭菌结肠炎;呕吐;上腹痛;胃不适;胃肠道疾病;胃胀气;胃出血;胃食管反流疾病;消化不良;牙痛;胰腺炎	23
血液及淋巴管类疾病	白细胞减少;白细胞增多;出血;骨髓衰竭;红细胞减少;脾肿大;贫血;全血细胞计数下降;嗜酸性细胞增多症;血红蛋白降低;血细胞减少;血小板减少;血小板增多;血小板增加;血液检查异常;硬膜下血肿;白血球增加;中性粒细胞减少;紫癜	19
皮肤及皮下组织类疾病	痤疮;光敏反应;毛发结构异常;皮肤变色;皮肤干燥;皮肤溃疡;皮肤脱落;皮疹;瘙痒性皮疹;瘙痒;水疱;脱发;血管神经性水肿;荨麻疹;瘀斑	15
呼吸系统、胸及纵隔疾病	鼻咽炎;肺不张;肺部感染;肺部疾病;肺出血;肺浸润;肺水肿;肺纤维化;肺炎;呼吸困难;咳嗽;劳力性呼吸困难;气胸;胸部不适;胸腔积液	15
全身性损害及给药部位反应	盗汗;发热;乏力;腹水;眶周水肿;末梢水肿;疲劳;水肿;疼痛;体质量下降;胸痛;炎症;腰背痛;肢体疼痛	14
肾脏及泌尿系统疾病	出血性膀胱炎;急性肾衰竭;面部水肿;肾功能障碍;肾衰竭;肾脏感染;体液潴留;血尿	8
神经系统疾病	感觉迟钝;健忘;食欲下降;听力减退;头痛;头晕;味觉障碍;周围神经病变	8
眼器官疾病	青光眼;视觉模糊;视网膜出血;眼部疾病;眼部水肿;眼出血;眼险水肿	7
肌肉骨骼及结缔组织疾病	病毒性肠胃炎;骨痛;关节痛;关节肿胀;肌肉骨骼疼痛;肌肉痉挛;肌痛	7
心脏疾病	心包积液;QT间期延长;心房纤颤;心悸;心律不齐;阵发性室上性心动过速	6
代谢及营养类疾病	低血钾;干眼病;全身性水肿;体质量增加;脱水;血铁减少	6
免疫系统疾病	超敏反应;感染;慢性移植物抗宿主病;免疫系统疾病;脓毒症	5
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	白血病;恶性肿瘤进展;急性髓系白血病;淋巴瘤;皮肤癌	5
肝胆系统疾病	非酒精性脂肪肝;肝酶增加;肝水肿;急性肝炎;淋巴结病	5
血管疾病	充血性心脏衰竭;心力衰竭;心脏病;周围动脉闭塞性疾病	4
生殖系统及乳腺疾病	婴儿早产;自发性流产	2
感染及侵袭类疾病	艰难梭菌感染;局部感染	2
先天性家族性遗传性疾病	基因突变	1
精神疾病	记忆障碍	1

ADR中,伊马替尼的信号远远强于达沙替尼,且损害集中于眼部;而胸腔积液、心包积液、肺出血、肺水肿和痤疮等5个ADR中,达沙替尼的信号远远强于伊马替尼,且损害集中于心肺方面,详见表6。

表6 达沙替尼与伊马替尼强度差别较大的ADR信号

Tab 6 ADR signals with great intensity difference between dasatinib and imatinib

项目	PT	达沙替尼		伊马替尼	
		ROR值	PRR值	ROR值	PRR值
伊马替尼的ADR信号	眶周水肿	40.10	10.10	124.03	123.37
远远强于达沙替尼	基因突变	42.08	42.06	96.09	96.01
	眼部水肿	4.89	4.89	25.91	25.70
	慢性移植物抗宿主病	19.84	19.83	31.61	31.57
	眼出血	3.79	3.79	23.14	23.07
	血铁减少	4.86	4.86	19.67	19.63
	白血病	3.75	3.75	14.49	14.48
达沙替尼的ADR信号	胸腔积液	61.06	61.06	7.32	7.29
远远强于伊马替尼	心包积液	27.06	27.06	6.44	6.43
	肺出血	13.33	13.33	4.16	4.16
	肺水肿	19.42	19.42	3.14	3.13
	痤疮	8.06	8.06	2.35	2.35

3 讨论

3.1 ADR信号分析

本研究所得到的达沙替尼和伊马替尼的ADR信号与已知的相关安全性信息基本一致,其ADR主要集中在胃肠系统、血液及淋巴管、肾脏及泌尿系统、心血管和肌肉骨骼等方面,包括出血、血液异常、体液滞留、胸腔积液、QT间期延长、心律失常、肌肉骨骼疼痛等。这些ADR与药品说明书中收录的ADR大致相同,证实了该

研究方法的可信度。这部分两者共同的ADR很可能与酪氨酸激酶抑制剂这类药物的药理毒理作用相关。但两药的ADR也各有不同之处,例如眶周水肿、眼部水肿等6个ADR信号中,伊马替尼远远强于达沙替尼,提示临床对于有眼部疾病的患者应避免选用伊马替尼,而更宜选用达沙替尼;而心包积液、胸腔积液等5个ADR信号中,达沙替尼远远强于伊马替尼,提示临床对于合并有心肺疾病的患者应避免选用达沙替尼,而更宜选用伊马替尼。

本研究也发现了药品说明书收录不全之处。例如,对比达沙替尼说明书与本研究中达沙替尼信号强度排前50位的ADR可以发现,本研究所检测到的达沙替尼可能引起泌尿系统相关ADR的信号,包括肾病综合征、血尿酸异常、肾小球肾炎均是其说明书未提及的。这几个ADR信号不但与达沙替尼相关性较高,而且发生率也较高。这提示临床使用达沙替尼应重视其对患者泌尿系统的损伤。对比伊马替尼说明书与本研究中伊马替尼信号强度排前50位的ADR可以发现,本研究所检测到的伊马替尼可引起左心房与右心房扩张的ADR信号,均未收录于其说明书中;而伊马替尼说明书中提到的常见ADR如头痛等,却未在本研究信号强度前50位出现,提示头痛的发生与本药可能并无较大关联。上述结果表明,达沙替尼和伊马替尼说明书应根据其在临床的应用情况进行不断更新。

3.2 本研究方法的优点与缺陷

传统药品说明书收录的ADR,由于存在受试者选择

有严格的条件、研究人数有限、研究时间有限等制约因素,上市前临床试验无法完整地获得药品的安全性信息,而上市后的ADR信号检测可以部分弥补上述不足。本研究为上市后ADR信号检测研究,所用数据来源于SRS,其样本来自真实世界,因此用药患者的情况具有多样性,且样本量大,故而有机会发现上市前临床研究难以发现的罕见ADR。但由于并非所有的市售药品发生的ADR都会在SRS中上报,也并非所有发生ADR的患者都会上报其发生ADR的信息,因此通过SRS无法得到总体用药人群数量信息与总体实际发生ADR的人群数量信息,从而无法计算ADR的发生率。若需要据此更新药品说明书,相关ADR的发生率应写为不详。如需进一步了解该ADR信号的具体特点,可采用其他药物警戒方法进行进一步研究。

此外,本研究所用数据库中可能存在激发报告。例如,若监管部门公开提出了某个药物可能存在导致某个ADR的风险或发生了某些关于药物ADR的社会新闻,那么在一段时间内,关于该药物-事件组合的报告数可能会由于医务人员的关注而增多,从而影响信号检测的结果。

ROR法和PRR法的灵敏度较高,因此较容易出现假阳性信号。对于这样的局限性,本次研究采取的措施为同时使用两种方法进行检测,并提高阈值,进行二次筛选,由此可以有效地减少假阳性信号。

从本研究结果来看,两药的ROR值和PRR值基本一致。理论上,ROR值一般不会因为对某一药物或某一事件的低报而受影响,因此ROR法比其他方法的偏倚更少。Rothman KJ等^[10]认为,ROR法优于PRR法,原因在于ROR法对比值比或危险度进行了一致性估计。即使只有一种不良事件与研究药物有关,PRR作为比值比或危险度的估计会引起偏倚,而ROR法则能够有效消除这些偏倚。理论上而言,PRR值或ROR值越高,ADR发生与该药关系越密切;同时某个ADR报告占比越高,提示该药发生此类ADR的可能性越高。

最后,虽然通过比例失衡法计算所得到的信号表示

目标药物与目标ADR在统计学上有关联性,但并不能代表目标药物与目标ADR在生物学上有因果联系^[11]。其关联性还需进一步评估,如通过进行临床研究进一步观察证实等。

参考文献

- [1] 王义控. 第二代酪氨酸激酶抑制剂治疗初诊慢性期不良反应的系统评价[D]. 太原:山西医科大学,2015.
- [2] 谢周涛,李德秀. 甲磺酸伊马替尼不良反应的文献分析[J]. 医药导报,2011,30(7):963-964.
- [3] 张建红,刘子艳,黄红娜,等. 达沙替尼致不良反应文献分析[J]. 中国药房,2017,28(11):1493-1495.
- [4] 王奎鹏,余海滨,杨景柯. 47例伊马替尼不良反应分析[J]. 肿瘤基础与临床,2017,30(3):222-224.
- [5] 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.
- [6] VAN PUIJENBROEK, BATE EPA, LEUFKENS HG, et al. A comparison of measure of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reaction[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1):3-10.
- [7] HAUBEN M, ZHOU XF. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection[J]. *Drug Saf*, 2003, 26(3):159.
- [8] 江静,侯永芳,刘秀娟,等. 药品不良反应信号检测方法概述[J]. 中国药物警戒,2010,7(2):78-80.
- [9] 李苑雅,张艳,沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. 安徽医药,2015,19(7):1233-1236.
- [10] ROTHMAN KJ, LANES S, SACKS ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8):519-523.
- [11] 张晓兰,夏佳. 浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理[J]. 药物流行病学杂志,2012,21(2):90-94.

(收稿日期:2018-03-01 修回日期:2018-09-10)

(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅