doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.14.025

基于FAERS挖掘阿法替尼相关不良反应信号*

郑冬妮[1],周后凤[1△],任常谕[1],钟 科[1],吴逢波[2]

(1.四川省成都市第五人民医院,四川 成都 611130; 2.四川大学华西医院,四川 成都 610041)

摘要:目的 为临床安全使用阿法替尼提供参考。**方法** 基于美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)挖掘阿法替尼相关不良反应(ADR)信号,采用报告比值比(ROR)法及比例报告比值(PRR)法对FAERS数据库中2013年第3季度至2019年第3季度的ADR报告进行数据挖掘。**结果** 筛选出报告25 007 035份,其中以阿法替尼为首要怀疑药物的ADR报告19 710份,经ROR法和PRR法分析后,得到阿法替尼ADR信号325个,二次筛选并去除考虑肿瘤治疗无效引起的ADR信号后,得到完全重合信号190个,主要集中在胃肠道系统(47个),皮肤及皮下组织(41个),呼吸系统、胸及纵隔(22个),感染及侵染类疾病(19个),113个新的ADR信号也主要集中在上述系统/疾病。**结论** 发现阿法替尼药品说明书未涉及的新的ADR信号113个,有必要进行信号评价和验证,以便在临床应用中决定是否采取相关风险防范措施。

关键词:阿法替尼;药品不良事件;药品不良反应;报告比值比法;比例报告比值法;信号挖掘

中图分类号:R95 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)14－0090－04

Data－Mining of Adverse Drug Reaction Signals Related to Alfatinib Based on FAERS

ZHENG Dongni[1], *ZHOU Houfeng*[1], *REN Changyu*[1], *ZHONG Ke*[1], *WU Fengbo*[2]

(*1. The Fifth People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan, China 611130; 2. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041*)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical safe use of afatinib. **Methods** Based on the FDA Adverse Event Reporting System(FAERS), the adverse drug reaction(ADR) signals related to afatinib were mined. The ADR reports from the third quarter of 2013 to the third quarter of 2019 in the FAERS database were mined by the reporting odds ratio(ROR) method and proportional reporting ratio(PRR) method. **Results** A total of 25 007 035 reports were screened out, including 19 710 ADR reports induced by afatinib as the primary suspected drug. Totally 325 ADR signals of afatinib were detected by both ROR method and PRR method, after secondary screening and removing ADR signals caused by ineffective tumor treatment, 190 completely coincident signals were obtained by the two methods, which were mainly concentrated in the gastrointestinal system(47 signals), skin and subcutaneous tissue(41 signals), respiratory system, thoracic and mediastinal disorders(22 signals), infection diseases(19 signals), and 113 new ADR signals were also mainly concentrated in the above systems/diseases. **Conclusion** A total of 113 new ADR signals are obtained, which are not involved in the instructions of afatinib. It is necessary to evaluate and verify the signals in order to decide whether corresponding risk preventive measures should be taken in clinical application.

Key words: afatinib; ADE; ADR; reporting odds ratio method; proportional reporting ratio method; signal mining

非小细胞肺癌(NSCLC)的传统疗法主要是以铂类为主的联合化学治疗(简称化疗),选择性较差,对肿瘤以外的组织毒性较大,效果有限。随着医疗技术的发展,表皮生长因子受体(EGFR)的发现改变了NSCLC的治疗模式[1]。EGFR作为原癌基因的表达产物,能将重要的生长信号分子从细胞外转导到细胞内,调控细胞生长、分化及癌细胞的增殖、转移,是NSCLC最常见的驱动基因。阿法替尼与受体酪氨酸激酶域的ATP位点相结合,通过阻断信号转导通路来促进细胞的增殖及凋亡[2－3]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR－TKI)被广泛应用于EGFR突变阳性NSCLC的治疗。作为二代不可逆的EGFR－TKI,阿法替尼能对EGFR与底物ATP的结合产生持久抑制作用,对于一代耐药的EGFR敏感突变的NSCLC仍具较高的抗肿瘤活性,是中国临床肿瘤协会(CSCO)在《原发性肺癌诊疗指南》中推荐的Ⅳ期EGFR突变阳性NSCLC一线治疗药物。阿法替尼于2013年7月12日被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于存在EGFR敏感突变的晚期NSCLC的一线治疗[4]。2017年,原国家食品药品监督管理总局批准其在国内上市,并于次年纳入医保。自阿法替尼上市以来,FDA多次在其药品说明书的不良反应(ADR)项中增加内容,包括可致恶心、呕吐、胰腺炎、中毒性表皮坏死松解症、Stevens－Johnson综合征、甲病等,提示需继续对阿法替尼的安全性进行调查[5]。本研究中运用数据挖掘方法检测阿法替尼的ADR信号,对其上市后的安全性做初步评价,为临床合理应用提供参考。现报道如下。

*基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题[19PJ018]。

第一作者:郑冬妮,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)361197378@qq.com。

△通信作者:周后凤,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学、药事管理,(电子信箱)510823751@qq.com。

1 数据来源与方法

1.1 数据来源

数据来源于美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)[6],本研究中检索 2013 年第 3 季度至 2019 年第 3 季度(共 25 个季度)的数据。

1.2 数据处理

排除无关、信息不确定及重复报告后,得到总的药品不良事件(ADE)报告数。限定药品名称为“Afatinib”“Gilotrif”进行检索,得到首要怀疑(PS)药品为阿法替尼的 ADR 报告数[7]。按国际医学用语词典(MedDRA)术语对其报告中的首选语(PT)进行主系统器官分类(SOC),排除无法判读、不符合逻辑关系的报告,最终得到总的 ADR 报告数及 PS 药品为阿法替尼的报告数。对照 MedDRA 标准写法,归纳、整理 PT 含义相同的报告。

1.3 信号挖掘

采用比例失衡法[7]中频率法[8-10],包括报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法[11-12]进行信号挖掘。

首先根据数据处理结果,筛选出报告数≥3 的 PT,得到 a 值,并分别计算所有筛选出来的 PT 的 b,c,d 值,以生成信号。信号生成条件为:a≥3,双侧检验 95% *CI* 下限≥1。并设定 ROR 法和 PRR 法的信号强弱标准,1 < ROR(PRR) – 1.96SE < 50 时信号较弱;50 ≤ ROR(PRR) – 1.96SE < 1 000 时信号中等;ROR(PRR) – 1.96SE ≥ 1 000 时信号较强。由于所用方法灵敏性很强,较易出现假阳性信号[13],且信号检测能力受 a 值影响[14],本研究中对 ROR 法和 PRR 法同时有信号的 PT 作为研究对象进行二次筛选。筛选方法为目标药物的目标 ADR 报告数(a) > 5,所有药物的目标 ADR 报告数(a + c) ≥ 100[15],提高阈值,避免假阳性导致资源浪费。

2 结果

2.1 累及系统/器官

经过数据处理,得到 ADR 报告 25 007 035 份,以阿法替尼为 PS 药品的 ADR 报告 1 971 份,阿法替尼 ADR 信号 325 个。将结果进行二次筛选,得到完全重合的信号 219 个,去除癌症进展、肿瘤转移等可能与疾病转归相关的无效信号 29 个,共挖掘出 ADR 信号 190 个,按 MedDRA 术语对其报告中的 PT 进行主系统器官分类,ADR 信号主要集中在胃肠道系统(47 个信号),皮肤及皮下组织(41 个信号),呼吸系统、胸及纵隔系统(22 个信号),感染及侵染类疾病(19 个信号)等;其中,新的 ADR 信号 113 个,主要集中在胃肠道系统(37 个),皮肤及皮下组织(17 个),呼吸系统、胸及纵隔系统(13 个),感染及侵染类疾病(7 个),详见表 1。提示在上述系统中要重点关注新的 ADR。值得注意的是,结果中显示血液系统 ADR 信号占比较低,累计 ADR 数较少,证实了阿法替尼作为小分子靶向药的主要优势,如选择性高,副作用小,可避免传统化疗引起的广泛细胞毒作用(尤其是针对骨髓等增殖较活跃的组织)。

2.2 ADR 信号强度

将 ROR 法、PRR 法检测出的结果经过二次筛选,并去除考虑本身肿瘤治疗无效引起的重叠信号的阿法替尼 ADR 信号后按发生次数(a 值)和信号强度(95% *CI* 下限)进行分组,并按信号强度排序,前 50 位的 ADR 信号见表 2。

3 讨论

3.1 ADR 累及主要系统/器官

本研究中,阿法替尼的 ADR 信号涉及 19 个系统,其中排名前 5 的分别为胃肠道系统,皮肤及皮下组织,呼吸道系统、胸及纵隔,感染及侵染类和代谢及营养类,临床表现包括恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜炎、痤疮样皮疹、甲沟炎、间质性肺炎等,与药品说明书和文献[15]报道基本一致,可证实 ROR 法和 PRR 法对于 ADE 信号挖掘的可信度。

本研究中挖掘出 ADR 信号个数最多的为胃肠道系统,其次为皮肤及皮下组织。胃肠道系统的 ADR 与肿瘤患者免疫力低下、胃肠道功能紊乱有一定相关性。EGFR – TKI Ⅲ期试验表明,阿法替尼易导致腹泻,而 EGFR – TKI 引起腹泻的机制目前尚不明确,有研究提示可能与氯离子的过度分泌有关[16]。另外,由于 EGFR 对皮肤生理学有多种作用,包括刺激表皮生长、抑制分化、加快伤口愈合等。抑制 EGFR 的活性可引起多种皮肤 ADR,如皮疹、皮肤干燥、瘙痒等[17]。故建议在临床使用中应重视阿法替尼对胃肠道及皮肤的损害。若患者发生严重腹泻,需警惕有无伴肾功能损害的脱水,而当该药引起剥脱性皮肤疾病、Stevens – Johnson 综合征等严重皮肤损伤时,应及时停药。另外,本研究中还挖掘出了药品说明书中与停药相关的 ADR,如严重肝损害、角膜炎、左心室功能异常等,建议在用药期间密切监测。

挖掘出新的信号共 113 个,占总信号的 59.47%。ROR 法检测出的较强和中等信号中,除胸腔积液外,其余均为药品说明书中已有的 ADR。NSCLC 患者随疾病进展极可能出现包括胸腔积液、呼吸困难等呼吸系统相关症状[18]。提示临床使用阿法替尼时,应仔细甄别上述症状是否为阿法替尼的 ADR。

3.2 频次和强度较高的 ADR

按信号强度排序,列前 3 的分别为甲沟炎、痤疮样皮炎、间质性肺病,分别对应感染及侵染类疾病,皮肤及皮下组织类,以及呼吸系统、胸及纵隔系统。有研究认为,阿法替尼引起间质性肺疾病的原因可能为,抑制气管上皮细胞生长和损伤的修复,从而加重肺损害,同时引起肺泡和支气管上皮损伤及慢性炎症,从而逐渐导致肺纤维化[19]。除上述系统外,需关注阿法替尼引起的代谢及营养类 ADR,除药品说明书中已提及的脱水、食欲

表1 阿法替尼ADR信号系统/器官分类及临床表现

Tab. 1 SOC and clinical manifestation of ADR signals of afatinib

分类	ADR表现	总ADR信号(个)	新ADR信号(个)
胃肠道系统	呕吐*、恶心*、口腔黏膜炎*、腹泻*、唇炎*、口腔溃疡*、阿弗他溃疡*、急性胰腺炎*、胃肠道毒性*、肠穿孔*、胃炎、食管炎、肿舌、腹水、嘴唇疼痛、舌炎、胃溃疡、吞咽困难、便秘、腹痛、口干、口腔疼痛、舌痛、肠梗阻、唇部肿胀、黑便、口腔黏膜起疱、唾液分泌过多、口腔不适、唇角炎、小肠结肠炎、唇部干燥、十二指肠溃疡出血、口腔病、吞咽痛、胃溃疡出血、齿龈出血、麻痹性肠梗阻、舌水疱、舌不适、粪便松软、嘴唇起疱、痔疮出血、口腔出血、嘴唇出血、肛裂、舌病	47	37
皮肤及皮下组织	痤疮样皮炎*、瘙痒症*、痤疮*、皮肤干燥*、皮疹*、指甲疾病*、皮肤病*、皮肤剥脱*、皮肤裂*、皮肤毒性*、皮肤溃疡*、皮疹瘙痒症*、红斑性发疹*、斑丘疹*、掌跖红肿综合征*、皮炎*、皮肤反应*、皮疹泛化、出疹、发疹和皮疹(不另分类)*、皮肤病变*、Stevens-Johnson综合征*、药疹*、皮肤症状*、湿疹*、甲床炎症*、脱发、毛发结构异常、指甲折断、毛发异常、皮肤疼痛、毛发生长异常、痂、内生甲、甲痛、指甲生长异常、皮肤萎缩、皮肤敏感、色素沉着障碍、皮肤肿胀、紫癜、多形性红斑、褥疮溃疡	41	17
呼吸系统、胸及纵隔	肺部炎症*、鼻衄*、间质性肺疾病*、呼吸困难*、鼻漏*、呼吸衰竭*、肺部疾病*、吸入性肺炎*、间质性肺病*、胸腔积液、口咽疼痛、肺栓塞、咯血、鼻干燥、鼻部不适、气胸、上气道咳嗽综合征、肺充血、肺动脉血栓形成、鼻黏膜疾病、咽部溃疡、鼻溃疡	22	13
感染及侵染类	甲沟炎*、脓疱疹*、指(趾)甲感染*、膀胱炎*、结膜炎*、局部感染*、肺部感染*、皮肤感染*、毛囊炎*、黏膜感染*、甲床感染*、细菌性肺炎、艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎、胃肠炎、甲真菌病、甲皮癣菌病、脑膜炎、积脓症、齿龈炎	19	8
代谢及营养类	脱水*、食欲下降*、低钾血症*、体质量异常下降*、低钠血症、电解质失调、营养不良、低血容量、液体摄入下降、食物耐受不良、高尿酸血症、低白蛋白血症	12	8
全身性疾病及给药部位	发热*、死亡、乏力*、疲乏*、黏膜炎症*、全身状况恶化*、炎症*、溃疡*、EGFR基因突变、黏膜疾病*、获得基因突变	11	2
眼器官	干眼*、角膜炎*、眼痛、流泪增加、眼睛瘙痒症、眼分泌物、睫毛生长	7	5
各类检查	体质量降低*、血肌酐升高*、血钾降低*、转氨酶升高*、淀粉酶升高、血镁降低、脂肪酶升高	7	3
神经系统	味觉障碍*、大脑梗死、神经系统病变、味觉丧失、脑水肿	5	4
肾脏及泌尿系统	肾脏疾病*、排尿困难、色素尿、肾前性肾衰	4	3
血液及淋巴系统	贫血、纵隔淋巴结病、血栓性血小板减少性紫癜	3	3
各类损伤、中毒及手术并发症	皮肤撕裂伤、嘴部损伤	2	2
各种先天性家族性遗传性疾病	基因突变、唇裂	2	2
生殖系统及乳腺	外阴阴道干燥、外阴阴道瘙痒	2	2
心脏器官	心力衰竭、心包积液	2	2
各种肌肉骨骼及结缔组织	胸部肌肉骨骼疼痛	1	1
血管与淋巴管类	栓塞	1	1
肝胆系统	肝脏疾病*	1	0
精神类	进食障碍*	1	0

注：*为阿法替尼药品说明书中存在且排序靠前的ADR信号。

Note: * are the ADR signals in the instruction manual of afatinib, which are in the top order.

下降、体质量下降、低钾血症，还出现了新的信号如低血容量、低白蛋白血症、高尿酸血症等，在使用过程中可通过临床监测指标发现并及时对症治疗，预防出现严重的休克等。另值得注意的是，在强度排名前50的ADR信号中，提到了肾脏及泌尿系统的肾前性肾衰，提示在临床使用中，尤其对肾功能不全或老年患者，需监测肾功能。

由于自发报告系统的局限性，存在漏报、患者基本信息缺失、无法估算ADR发生率等情况，且未考虑疾病本身及联合用药对ADR的影响，可能影响挖掘结果。此外，阿法替尼在临床应用愈发广泛，故其安全性需做进一步监测和评价。

参考文献

[1] VALENTINO F, BORRA G, ALLIONE P, et al. Emerging target in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2018, 14(13s): 61-72.

[2] SOLCA F, DAHL G, ZOEPHEL A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 343(2): 342-350.

[3] ARBOUR KC, RIELY GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Review[J]. JAMA, 2019, 322(8): 764-774.

[4] 张华吉，郭述金，孙 玲，等. 2013年美国FDA批准新药简析[J]. 中国新药杂志，2014，23(6)：619-622.

[5] 魏 瑜，张 莉. 阿法替尼治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析[J]. 现代肿瘤医学，2017，25(12)：1894-1898.

[6] 黎润灵. FAERS数据库药物不良反应挖掘与分析[D]. 哈尔滨：哈尔滨工程大学，2017.

[7] SHANG PH, YAN SY. The application of data mining in the detection and analysis of adverse drug reaction (Lower part) - Lecture Series on new methods of drug Epidemiology[J]. Chin J Drug Appl Monit, 2009, 6(3): 187-190.

表 2 阿法替尼 ADR 信号强度排名前 50 的 ADR

Tab. 2 Top 50 ADR signals of afatinib in descending order of signal strength

排序	PT	例数	ROR		PRR		排序	PT	例数	ROR		PRR	
			95% *CI* 下限	信号强度	95% *CI* 下限	信号强度				95% *CI* 下限	信号强度	95% *CI* 下限	信号强度
1	甲沟炎	1 847	35 910.38	较强	32 570.23	较强	26	指甲折断	51	15.17	较弱	15.14	较弱
2	痤疮样皮炎	1 864	3 728.85	较强	3 384.01	较强	27	发热	1 857	18.76	较弱	17.16	较弱
3	间质性肺病	1 859	152.32	中等	138.63	中等	28	获得基因突变	7	9.13	较弱	9.13	较弱
4	胸腔积液	1 862	107.87	中等	98.19	中等	29	嘴唇疼痛	17	11.8	较弱	11.80	较弱
5	口腔黏膜炎	1 842	106.31	中等	96.88	中等	30	肺部炎症	1 918	18.04	较弱	16.45	较弱
6	甲床炎症	10	57.79	中等	57.78	中等	31	睫毛生长	7	8.93	较弱	8.93	较弱
7	黏膜感染	10	47.69	中等	47.68	中等	32	乏力	1 850	16.09	较弱	14.74	较弱
8	甲床感染	7	39.70	中等	39.70	中等	33	舌炎	17	10.34	较弱	10.34	较弱
9	痤疮	1 856	76.93	中等	70.08	中等	34	皮疹	1 841	15.70	较弱	14.38	较弱
10	鼻衄	1 861	73.01	中等	66.50	中等	35	嘴唇出血	6	7.24	较弱	7.23	较弱
11	皮肤症状	14	40.20	中等	40.18	中等	36	指甲生长异常	7	7.63	较弱	7.63	较弱
12	指(趾)甲感染	31	42.48	中等	42.44	中等	37	角膜炎	13	8.83	较弱	8.83	较弱
13	皮肤干燥	1 852	50.61	中等	46.15	较弱	38	咽部溃疡	6	6.70	较弱	6.70	较弱
14	脱水	1 846	47.69	中等	43.51	较弱	39	积脓症	8	7.41	较弱	7.41	较弱
15	唇角炎	12	24.74	较弱	24.73	较弱	40	呕吐	1 845	13.77	较弱	12.63	较弱
16	基因突变	18	23.50	较弱	23.49	较弱	41	淀粉酶升高	20	9.26	较弱	9.25	较弱
17	鼻黏膜疾病	6	16.56	较弱	16.56	较弱	42	脓疱疹	39	10.23	较弱	10.22	较弱
18	皮肤毒性	45	24.88	较弱	24.84	较弱	43	皮肤裂	58	10.24	较弱	10.22	较弱
19	指甲疾病	79	25.05	较弱	24.98	较弱	44	内生甲	11	7.25	较弱	7.25	较弱
20	食欲下降	1 843	25.75	较弱	23.54	较弱	45	纵隔淋巴结病	7	6.21	较弱	6.21	较弱
21	甲痛	8	11.36	较弱	11.35	较弱	46	嘴部损伤	6	5.76	较弱	5.76	较弱
22	体质量降低	1 851	21.65	较弱	19.79	较弱	47	鼻干燥	26	7.80	较弱	7.79	较弱
23	肾前性肾衰	13	13.00	较弱	13.00	较弱	48	十二指肠溃疡出血	11	6.28	较弱	6.28	较弱
24	唇炎	33	15.29	较弱	15.28	较弱	49	呼吸困难	1 855	10.67	较弱	9.80	较弱
25	瘙痒症	1 858	20.11	较弱	18.39	较弱	50	甲真菌病	14	6.57	较弱	6.56	较弱

[8] WANG C, GUO XJ, XU JF, et al. Exploration of the association rules mining technique for the signal detection of adverse drug events in spontaneous reporting systems[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40561.

[9] 代 菲,陈盛新,舒丽芯,等. 5 种信号挖掘方法在药物不良反应检测中的分析和应用[J]. 中国医院药学杂志,2012,30(20):83 – 86.

[10] 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.

[11] OOBA N, KUBOTA K. Selected control events and reporting odds ratio in signal detection methodology[J]. Pharmacoepidem Dr S, 2010, 19(11): 1159 – 1165.

[12] 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.

[13] SELV SA, CHAIREZ E, WILSON LM, et al. Use of case reports and the Adverse Event Reporting System in systematic reviews: Overcoming barriers to assess the link between Crohn′s disease medications and hepatoslenic T – cell lymphoma[J]. Syst Rev, 2013, 2(1): 53 – 74.

[14] KUBOTA K, KOIDE D, HIRAI T. Comparison of data mining methodologies using Japanese spontaneous reports [J]. Pharmacoepidem Dr S, 2004, 13(6): 387 – 394.

[15] 龙 霞,于小红,曾晓欢. 瑞戈非尼不良反应信号挖掘与评价[J]. 中南药学,2019,17(10):1672 – 1674.

[16] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non – small – cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 104 – 105.

[17] CALIFANO R, TARIQ N, COMPTON S, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK[J]. Drugs, 2015, 75(12): 1335 – 1348.

[18] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(12):935 – 964.

[19] MATSUNO O. Drug – induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches[J]. Respir Res, 2012, 13(1): 39.

(收稿日期:2020 – 12 – 17)