doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.18.004

比值失衡测量法用于奥马珠单抗不良事件信号挖掘及其分析

王双梅[1],陈 力[2△],陈 佳[1]

(1. 四川省成都市金牛区人民医院西药剂科,四川 成都 610036; 2. 四川大学华西第二医院药学部,四川 成都 610041)

摘要:目的 为临床安全合理用药提供参考。**方法** 采用比例失衡测量法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法,对美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中奥马珠单抗2009年第1季度至2019年第1季度的报告进行数据分析。**结果** 采用ROR法计算,得到747个信号,筛选后得到188个信号,奥马珠单抗的药品不良事件主要集中在呼吸系统、中枢神经系统、免疫系统、代谢系统及皮肤黏膜系统等,其中14个不良事件的信号未在奥马珠单抗药品说明书中出现。**结论** 建议临床使用奥马珠单抗时,应注意患者疾病的进展、中枢及外周神经系统、免疫系统不良事件的发生情况。

关键词:奥马珠单抗;报告比值比法;比例报告比值法;不良事件信号;合理用药;安全用药

中图分类号:R95 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)18－0012－04

Proportional Imbalance in the Mining of Adverse Reaction Signals for Omabizumab

WANG Shuangmei[1], CHEN Li[2], CHEN Jia[1]

(*1. Department of Pharmacy, Jinniu District People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610036; 2. Department of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041*)

Abstract: Objective To provide reference for clinical rational and safe medication. **Methods** Reported Ratio Ratio(ROR) and Proportional Reporting Ratio(PRR) were used for the data analysis in the US FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) for omalizumab from the first quarter of 2009 to the first quarter of 2019. **Results** A total of 747 signals were obtained by ROR calculation, and 188 signals were obtained after secondary screening. The adverse drug events of omalizumab were mainly concentrated in the respiratory system, central nervous system, immune system, metabolic system, and mucocutaneous system. Among them, 14 adverse event signals were not found in the specification of omalizumab. **Conclusion** It is recommended that when clinical medication is used, attention should be paid to the progression of the disease, the central and peripheral nervous system, and the adverse reactions of the immune system.

Key words: omalizumab; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; adverse reaction signal; rational drug use; safe medication

奥马珠单抗于2003年获美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,作为首个抗免疫球蛋白E(IgE)人源化的单克隆抗体,可通过与IgE的Ce3区域特异性结合,形成以异三聚体为主的复合物,剂量依赖性降低游离IgE水平,同时抑制IgE与效应细胞(肥大细胞、嗜碱性粒细胞)表面的高亲和力受体FceR I的结合,减少炎性细胞的激活(如肥大细胞的脱颗粒)和多种炎性介质释放,从而阻断诱导过敏性哮喘发作的炎性级联反应[1]。《哮喘管理和预防的全球战略2019版》[2]推荐其用于6岁及以上且经4～5级哮喘治疗未得到控制的中度或重度过敏性哮喘患者(A类)。随着临床的广泛应用,其不良反应/不良事件(ADR/ADE)也逐渐累积,但其文献报道仅限于系统性评价和临床案例。本研究中筛选美国FDA不良事件报告系统(FAERS)收集的数据,对奥马珠单抗产生的可疑ADE进行信号挖掘分析,为临床安全合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

研究数据来源于美国FAERS,其数据库为自发呈报监测系统(SRS),ADE信息由卫生健康工作人员或患者自发向FAERS数据库报告。收集FAERS数据库中2009年第1季度至2019年第1季度的报告数据,包括人口资料、药物使用信息、ADE、结果、报告来源、日期、原发疾病等内容,导入Structured Query Language Server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33 166 415例,从中筛选出用药名称为“Omalizumab”(奥马珠单抗)或“Xolair”(茁乐)且为首要怀疑药物的报告,共181 094例。

1.2 研究方法

使用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值(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ADE之间的统计学相关性越强。详见表1和表2。

1.3 数据处理

将表格中奥马珠单抗的ADE栏含义相同的报告整理为世界卫生组织药品不良反应术语集(WHOART)关于累及系统/器官代码检索中的标准写法,避免因自发

第一作者:王双梅,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学及药事管理,(电子信箱)48670638@qq.com。

△**通信作者:**陈力,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学及药事管理,(电子信箱)13674852@qq.com。

表 1 比例失衡法所用四格表

药品种类	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

表 2 ROR 法和 PRR 法的计算公式及阈值

方法	公式
ROR 法	$ROR=\frac{a/c}{b/d}=\frac{ad}{bc}$
	$SE(lnROR)=\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}$
	$95\%\ CI=e^{ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$
PRR 法	$PRR=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$
	$SE(lnPRR)=\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}}$
	$95\%\ CI=e^{ln(PRR)\pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}}}$

上报 ADE 的描述差异，使得最终信号被削弱或忽略。

筛选出报告数大于 3 的 ADE，记录相应报告数（即 a 值），并从总表中找出其相应的 b，c，d 值，按表 1 列出四格表，并计算相应 ROR 及其 95% *CI*，若后者下限值大于 1，则提示生成 1 个信号。总结发生频次（a 值）、信号强度（ROR 值的 95% *CI* 下限）前 50 位的奥马珠单抗的 ADE 累及系统/器官及临床表现。

2 结果

将选出的 ADE 用 ROR 法和 PRR 法计算，合并相同 ADE 名称并删除非 ADE，再以 a > 3，且 ROR 95% *CI*、PRR 95% *CI* 的下限均大于 1 为条件筛选，共得到 188 个信号，其中 ROR 法和 PRR 法所得的信号强度（即 ROR 值、PRR 值）排序均重合。筛选后的奥马珠单抗 ADE 按发生频次和信号强度（前 50 位）排序，详见表 3 和表 4。ADE 累及系统/器官及临床表现见表 5。

3 讨论

3.1 信号分布

本研究结果显示，奥马珠单抗 ADE 信号大多集中在呼吸系统、中枢神经系统、免疫系统、代谢系统及皮肤黏膜系统等方面，包括鼻（窦）炎、上呼吸道感染、病毒感染、咽炎、过敏样症状等；与药品说明书中收录重合

表 3 奥马珠单抗 ADE 发生频次排序（前 50 位）

排序	ADE	上报例数	95% *CI* 下限		排序	ADE	上报例数	95% *CI* 下限	
			ROR	PRR				ROR	PRR
1	鼻炎	7 666	6.251 455 357	6.083 113	26	感染	1 449	1.369 338 319	1.366 602
2	哮喘	7 630	28.944 523 820	25.245 840	27	低血压	1 430	1.639 938 997	1.634 265
3	呼吸困难	6 328	3.108 030 851	3.073 483	28	关节痛	1 385	1.128 810 921	1.128 028
4	咳嗽	6 152	6.651 741 406	6.458 099	29	体温过低	1 226	19.608 250 530	17.812 420
5	过敏样反应	5 273	3.718 833 001	3.665 564	30	换气不足	1 204	38.715 595 060	32.146 840
6	高血压	4 848	4.059 871 918	3.994 471	31	上呼吸道感染	1 195	4.425 296 811	4.344 604
7	不适	4 184	2.103 351 331	2.090 913	32	异物创伤	1 086	1.024 727 058	1.024 599
8	流感样症状	4 091	4.563 100 273	4.477 523	33	胸痛	928	1.388 423 568	1.385 512
9	喘鸣	3 694	22.794 033 270	20.411 940	34	发音困难	916	3.982 994 885	3.919 564
10	下呼吸道感染	3 516	2.731 261 198	2.706 006	35	红斑疹	878	1.238 032 404	1.236 446
11	呼吸病	3 231	10.074 458 850	9.606 151	36	肌痛	873	1.331 536 487	1.329 155
12	疲劳	3 225	1.369 772 303	1.367 031	37	急性应激性反应	782	3.059 798 882	3.025 987
13	头痛	2 851	1.412 337 251	1.409 186	38	面部水肿	678	1.730 268 406	1.723 455
14	呼吸功能不全	2 706	41.352 319 61	33.976 230	39	鼻衄	638	1.964 628 951	1.954 417
15	肺炎	2 464	1.992 757 223	1.982 099	40	病毒感染	589	3.571 740 667	3.522 617
16	心律失常	2 283	4.205 870 320	4.134 246	41	缺氧	554	2.194 929 365	2.180 818
17	咽水肿	2 141	4.071 795 486	4.005 268	42	痰量增多	537	12.386 433 030	11.665 910
18	支气管炎	2 094	5.649 786 564	5.511 288	43	肺气肿	503	1.361 014 139	1.358 379
19	瘙痒	2 078	1.841 901 422	1.833 532	44	细菌感染	490	1.412 814 093	1.409 684
20	体质量下降	2 034	2.375 442 374	2.357 873	45	肺充血	446	9.873 544 870	9.420 348
21	荨麻疹	1 987	4.379 303 465	4.300 688	46	偏头痛	437	1.507 386 075	1.503 282
22	头晕	1 838	1.129 911 375	1.129 119	47	胃肠炎	408	3.293 352 247	3.252 968
23	失眠	1 819	1.762 078 028	1.754 824	48	睡眠障碍	404	1.453 887 626	1.450 354
24	体质量增加	1 566	2.274 332 823	2.258 723	49	喉水肿	387	3.573 027 690	3.523 951
25	发热	1 489	1.311 519 907	1.309 309	50	血管神经性水肿	365	2.485 818 473	2.466 022

表4 奥马珠单抗ADE信号强度排序(前50位)

序号	ADE	上报例数	95% *CI* 下限		序号	ADE	上报例数	95% *CI* 下限	
			ROR	PRR				ROR	PRR
1	VEGF高表达	9	126.211 492 500	88.249 510	26	鼻炎	7 666	6.251 455 357	6.083 113
2	呼吸功能不全	2 706	41.352 319 610	33.976 230	27	脑脊液异常	9	6.184 347 629	6.080 759
3	冷荨麻疹	12	41.013 871 710	35.194 430	28	支气管炎	2 094	5.649 786 564	5.511 288
4	免疫球蛋白增加	310	40.496 998 820	33.361 890	29	球蛋白增加	6	5.618 143 520	5.572 567
5	换气不足	1 204	38.715 595 060	32.146 840	30	血清病	65	5.611 877 741	5.479 760
6	鼻息肉	256	30.170 809 100	26.059 890	31	换气过度	138	5.555 564 804	5.423 293
7	哮喘	7 630	28.944 523 820	25.245 840	32	鼓膜穿孔	51	5.047 506 547	4.944 425
8	潮式呼吸	21	24.605 372 370	22.118 500	33	皮样囊肿	20	4.893 003 646	4.807 426
9	喘鸣	3 694	22.794 033 270	20.411 940	34	流感样症状	4 091	4.563 100 273	4.477 523
10	肺病毒检测阳性	5	20.852 340 780	20.289 430	35	湿疹	334	4.442 013 528	4.360 812
11	体温过低	1 226	19.608 250 530	17.812 420	36	上呼吸道感染	1 195	4.425 296 811	4.344 604
12	神经源性休克	26	16.545 945 920	15.374 200	37	荨麻疹	1 987	4.379 303 465	4.300 688
13	细胞介导免疫反应	44	13.185 974 920	12.408 100	38	咽炎	298	4.270 862 336	4.196 674
14	痰量增多	537	12.386 433 030	11.665 910	39	心律失常	2 283	4.205 870 320	4.134 246
15	口腔出血	8	10.447 981 990	10.148 150	40	皮质醇降低	29	4.086 912 184	4.026 659
16	呼吸病	3 231	10.074 458 850	9.606 151	41	咽水肿	2 141	4.071 795 486	4.005 268
17	肺充血	446	9.873 544 870	9.420 348	42	高血压	4 848	4.059 871 918	3.994 471
18	痰病	24	8.524 535 231	8.226 748	43	舌麻痹	19	4.026 577 111	3.972 907
19	呼吸徐缓	88	8.271 296 398	7.964 231	44	泪腺病	4	4.023 654 921	4.041 018
20	耳咽鼓管炎	17	7.490 300 530	7.278 828	45	阴道炎	4	4.023 654 921	4.041 018
21	唾液管梗阻	9	7.422 246 871	7.265 766	46	发音困难	916	3.982 994 885	3.919 564
22	囊性纤维化	115	7.015 106 465	6.796 883	47	支气管扩张	79	3.969 275 405	3.908 314
23	咳嗽	6 152	6.651 741 406	6.458 099	48	过敏性休克	302	3.956 885 646	3.894 651
24	黏膜变色	19	6.412 945 266	6.258 054	49	电解质异常	4	3.799 992 733	3.816 636
25	支气管痉挛	354	6.358 207 194	6.178 941	50	喉炎	156	3.760 716 033	3.705 922

程度较高。呼吸系统损害信号最多,这是因为奥马珠单抗作为抗IgE靶向药物主要用于防治过敏性哮喘,呼吸系统损害信号数目多可能与原发疾病的进展及其治疗有关,尚有待进一步研究。另外,本研究中也发现了药品说明书未收录的新的ADR,主要包括VEGF高表达、体温过低、神经源性休克、耳咽鼓炎、皮样囊肿及囊性纤维化等。奥马珠单抗治疗过敏性哮喘往往存在合并用药情况,如与β受体激动剂、糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂联用等。合并用药后如发生ADE,可能存在个体差异,且由于研究数据来源的局限,对特殊人群用药、合并用药等未开展亚组分析。但这些信号仍提示临床应用中应引起重视,以保障用药安全。

3.2 体内VEGF表达对支气管哮喘的影响

在新发现的ADR中,VEGF高表达特别值得关注。一般来说,VEGF高表达往往是肿瘤性疾病重要的致病因素之一[2],且其表达也与支气管哮喘的发生、进展和转归密切相关。VEGF属血小板衍生生长因子(PDGF)家族成员,能刺激内皮细胞增殖、迁移和体内血管的形成,并增加血管通透性,在呼吸道炎症和呼吸道重塑中起重要作用[3]。ABDEL-RAHMAN等[4]的研究显示,哮喘急性发作期的患者体内VEGF表达的水平与哮喘严重程度呈正相关。但奥马珠单抗与哮喘患者体内VEGF表达水平的关系尚有待阐明。此外,已有研究[5-6]显示,肿瘤风险较高患者(老年、吸烟人群等),长期使用奥马珠单抗的致癌风险尚不明确,且在全球范围内奥马珠单抗的安全性数据基本一致[7]。

3.3 局限性

研究的局限性:本研究中运用比值失衡法对FAERS数据库开展研究,样本量大且多样,有助于发现上市前临床研究尚未发现的ADR。但也存在局限性[8]:整合数据将部分损失信息;易受混杂偏倚、特发性偏倚和适应证偏倚的影响,如无法剔除联合用药对ADR判定的影响。

方法的局限性:比例失衡测量法[9]是适用于ADR

表 5 不良事件信号累及系统/器官及临床表现

累及系统/器官	临床表现及上报例数	信号数
皮肤及其附件损害	荨麻疹(1 987)、湿疹(334)、冷荨麻疹(12)	3
中枢及外周神经系统损害	发音困难*(916)、舌麻痹(19)、脑脊液异常*(9)	3
内分泌系统损害	皮质醇降低*(29)	1
视觉损害	泪腺病*(4)	1
听觉和前庭功能损害	耳咽鼓管炎*(17)、鼓膜穿孔*(51)	2
代谢和营养障碍	球蛋白增加(6)、电解质异常*(4)	2
心血管系统一般损害	高血压(4 848)	1
心率及心律紊乱	心律失常(2 283)	1
呼吸系统损害	鼻炎(7 666)、哮喘(7 630)、咳嗽(6 152)、喘鸣(3 694)、呼吸病(3 231)、呼吸功能不全(2 706)、咽水肿(2 141)、支气管炎(2 094)、换气不足(1 204)、上呼吸道感染(1 195)、痰量增多(537)、肺充血(446)、支气管痉挛(354)、咽炎(298)、喉炎(156)、换气过度(138)、囊性纤维化*(115)、呼吸徐缓(88)、支气管扩张(79)、痰病(24)、潮式呼吸(21)	21
血小板,出血和凝血障碍	口腔出血(8)	1
女性生殖系统损害	阴道炎*(4)	1
肿瘤	皮样囊肿*(20)	1
全身性损害	流感样症状(4 091)、体温过低*(1 226)、过敏性休克(302)、鼻息肉*(256)、血清病(65)	5
免疫功能紊乱	免疫球蛋白增加(310)、细胞介导免疫反应(44)	2
其他	神经源性休克*(26)、黏膜变色(19)、VEGF 高表达*(9)、唾液管梗阻(9)、肺病毒检测阳性(5)	5

注:*为说明书中未出现过的药品不良反应。

信号检测数据挖掘的主要方法之一。主要包括 ROR 法、PRR 法、综合标准(MHRA)法、贝叶斯置信度递进神经网络(BCPNN)法和伽马泊松分布缩减(MGPS)法等。ROTHMAN 等[10]认为,基于自发报告数据库作为病例对照研究的数据源,采用 ROR 法能估计相对危险度,并减少因对照组的选择所带来的偏倚,还具有计算方法简捷等优势。另外,单纯 PRR 法的检测结果可能出现较大偏倚,又不能估计相对危险度,但同时运用 PRR 法与 ROR 法进行运算,其结果具有较好的一致性[11-12]。然而,ROR 法和 PRR 法虽有较高的灵敏度,但检测得到的信号仅表明目标药物与目标 ADR 在统计学上具有某些相关性,而非目标药物与目标 ADR 具有内在的生物学因果关系[13]。此外,FAERS 是自发呈报监测系统,必然存在未被上报的 ADE,故无法明确目标 ADR 的发生率等,这些问题有待后续进一步研究确定。

本栏目由
国药控股云南有限公司
协办

3.4 小结

本研究中运用 ROR 法和 PRR 法,对 FAERS 数据库中奥马珠单抗的 ADR 信号进行数据挖掘,所得到的结果与奥马珠单抗说明书重合度较好,也发现了说明书未收录的新的 ADR,为临床安全用药提供了参考,也为今后抗 IgE 分子靶向药物的研发提供了思路和方向。

参考文献:

[1] 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘专家组,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(3):179-185.
[2] 王彦敏. 血管生成因子 VEGF 研究进展[J]. 河北医药,2010,32(11):1456-1458.
[3] GOMUŁKA K,LIEBHART J. Vascular endothelial growth factor - structure, function and role in airways inflammation and the clinical course of asthma[J]. Pneumonologia I Alergologia Polska,2009,77(6):549.
[4] ABDEL-RAHMAN AMO, EL-SAHRIGY SAF, BAKR SI. A Comparative Study of Two Angiogenic Factors[J]. Chest,2006,129(2):266-271.
[5] BUSSE W, BUHL R, FERNANDEZ VIDAURRE C, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: Results from a pooled analysis[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology,2012,129(4):983-989.
[6] LONG A, RAHMAOUI A, ROTHMAN KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology,2014,134(3):560-567.
[7] LI J,KANG J,WANG CZ,et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase Ⅲ Study[J]. Allergy, Asthma & Immunology Research,2016,8(4):319-328.
[8] 李海龙,赵厚宇,周一帆,等. 基于电子医疗数据库的药品不良反应信号挖掘方法概述[J]. 药物流行病学杂志,2018,27(8):48-56.
[9] 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(6):356-359.
[10] ROTHMAN KJ, LANES S, SACKS ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety,2004,13(8):519-523.
[11] KUBOTA K, KOIDE D, HIRAI T. Comparison of data mining methodologies using Japanese spontaneous reports[J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety,2004,13(6):387-394.
[12] YE XF, FU Z, WANG HN, et al. A computerized system for signal detection in spontaneous reporting system of Shanghai China[J]. Pharmacoepidemiology and Drug Safety,2009,18(2):154-158.
[13] 王 超,叶小飞,钱 维,等. 药品不良反应信号检测中的关联规则[J]. 中国药物警戒,2010,7(3):148-150.

(收稿日期:2019-11-26;修回日期:2020-03-05)