

西格列汀上市后致皮肤不良反应的信号挖掘与评价

彭媛^{1,2*}, 王程程^{1,2}, 唐利^{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 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0156-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.21

摘要 目的: 挖掘与评价西格列汀皮肤不良反应的信号, 为临床用药提供参考。方法: 采用报告比值比(ROR)法对美国不良事件报告系统(AERS)进行信号挖掘, 找出西格列汀皮肤不良反应的相关信号, 利用SPSS16.0分析年龄、性别、用药时间、剂量对信号的影响。结果: 纳入2009—2011年AERS的数据共挖掘出西格列汀165个可疑的不良反应信号, 其中皮肤不良反应信号24个。通过统计学分析发现皮肤不良反应相对于其他不良反应, 在性别($P=0.341$)、年龄($P=0.229$)、用药时间($P=0.078$)、用药剂量($P=0.226$)中的分布差异均无统计学意义。结论: 挖掘和评价AERS数据库得到西格列汀皮肤不良反应的信号及影响因素, 为在临床使用提供依据, 为进一步的药物警戒工作奠定基础。

关键词 西格列汀; 皮肤不良反应; 信号; 数据挖掘; 药物警戒

Signal Excavation and Evaluation of Sitagliptin Induced Skin ADR after Going Public

PENG Yuan^{1,2}, WANG Cheng-cheng^{1,2}, TANG Li^{1,2}, ZHANG Zhi-yong¹(1. Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China College of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To mine and evaluate the skin ADR signals induced by sitagliptin, and to provide reference for drug use in the clinic. METHODS: ROR was used to mine the signals from the AERS and find the skin ADR signals. SPSS16.0 was used to analyze the effect of age, gender, medication duration and dosage on the signals. RESULTS: The data of AERS from 2009 to 2011 was mined to find 165 warning signals, 24 skin ADR signals. Compared with other ADR, skin ADR had no statistical significance in gender ($P=0.341$), age ($P=0.229$), medication duration ($P=0.078$) and dosage ($P=0.226$). CONCLUSIONS: The mining and evaluation of AERS can get sitagliptin skin ADR signals and their influential factors, and it provides the basis for clinical use and lays the foundation for further research of pharmacovigilance.

KEYWORDS Sitagliptin; Skin ADR; Signal; Data excavation; Pharmacovigilance

国内外药物上市都要经过一系列对药物疗效和安全性的评估性研究。由于选取患者的样本过小、观察时间有限、未考虑到食物及环境等因素的影响, 很难发现一些迟发的、罕见的药品不良反应(ADR)。如何通过上市后的监测及时、及早、准确地发现ADR信号至关重要。自发呈报系统(Spontaneous reporting system, SRS)是目前世界上最主要的ADR监测手段, 也是目前发现ADR信号的主要来源。所谓的信号, 世界卫生组织(WHO)将其定义为: 未知的或是尚未完全证明的药物与不良事件可能有因果关系的信息^[1]。西格列汀是一类有效和高选择性的二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂类口服抗高血糖药物, 通过抑制能迅速灭活胰高血糖素样肽1(GLP-1)和糖依赖性胰岛素释放肽(GIP)等多种激素的DPP-4, 抑制胰高血糖素的分泌, 改善胰岛B细胞功能, 提高葡萄糖耐受水平。此药于2006年在美国上市, 2010年在中国上市, 由于其上市时间较短, 安全性研究资料较少, 有必要进行重点监测和评价。说明书已明确提到该药上市后出现多种皮肤ADR, 因此本研究重

点对西格列汀皮肤ADR进行探讨。

1 资料与方法

1.1 数据来源

将纳入美国不良事件报告系统(Adverse Event Reporting System, AERS)2009年第一季度到2011年第四季度的ADR报告进行研究。AERS包含了7个子数据集: DEMO(Demographic and administrative information)、DRUG(Drug/biology information)、REAC(Adverse events)、OUTC(Patient outcomes)、RPSR(Report sources)、THER(Drug therapy start and end dates)和INDI(Indications for use/diagnosis)。各个子数据集由相同的ISR联系起来。REAC采用药事管理医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)的首选语(Preferred terms, PT)对ADR进行编码^[2]。

1.2 数据处理

除去名称为食品、饮料、化妆品、医疗器械及名称不确定和重复的报告^[3], 最终得到总的药物-ADR报告数为4 598 698例。检索药物名称包含Januvia或Sitagliptin的报告, 得到西格列汀为首要怀疑药物的ADR报告8 250例。

1.3 信号挖掘

在药物警戒领域中, 数据挖掘可以理解为在医药卫生相

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422667。E-mail: xinminxiaoguai@163.com

通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师。电话: 028-85422667。E-mail: zhiyongzhang99@yahoo.com.cn

关数据库中,应用传统的流行病学和统计学知识,描述、分析在一定时间内用药人群中可疑药物使用和效应的分布(ADR发生)情况,进而探索两者之间可能存在的关联。比值失衡测量法(Measures of disproportionality)是目前唯一用于鉴别ADR的数据挖掘技术,包括两大类:频数法[报告比值比(ROR)法、比例报告比法]和贝叶斯法(贝叶斯置信度递进神经网络法、多项经验贝叶斯伽玛泊松分布缩减法)。比值失衡测量法所需要的四格表见表1(表中,A、B、C、D对应各自的ADR报告数)。目前尚无信号检测方法的金标准,不同的国家和机构所采用的检测方法也各有不同^[4-6]。本研究采用ROR法。

表1 比值失衡测量法所需要的四格表

项目	目标不良事件报告数量	其他不良事件报告数量	合计
目标药物	A	B	A+B
其他药物	C	D	C+D
合计	A+C	B+D	N=A+B+C+D

1.3.1 ROR法:ROR法由荷兰药物警戒中心(Lareb)实验室采用,此法具有灵敏度较高,具有能消除大量偏倚等优点^[1]。

$$\text{计算公式:ROR} = \frac{A/C}{B/D} = \frac{AD}{BC}$$

$$\text{标准误(SE)}(\ln\text{ROR}) = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

$$95\% \text{置信区间(CI)} = e^{\ln(\text{ROR}) \pm 1.96\text{SE}(\ln\text{ROR})} = e^{\ln(\text{ROR}) \pm \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

1.3.2 检测标准:(1)报告数 ≥ 3 。因为ADR的发生数如果 < 3 ,对于整个信号存在与否的判断意义不大^[4]。(2)ROR 95%可信区间下限 > 1 。

1.3.3 信号分类:共挖掘出165个ADR信号,将其按照MedDRA的系统器官分类(System organ class, SOC),其中皮肤ADR的信号包括:皮疹(Rash)、血管性水肿(Angioedema)、湿疹(Eczema)、皮肤瘙痒(Rash pruritic)、扁平苔藓(Lichen planus)、全身性皮疹(Rash generalised)、荨麻疹(Urticaria)、瘙痒(Pruritic)、脱发(Alopecia)、面部肿胀(Swelling face)、水疱(Blister)、皮肤反应(Skin reaction)、皮炎银屑病(Dermatitis psoriasiform)、药疹(Drug eruption)、毒性皮肤疹(Toxic skin eruption)、类天疱疮(Pemphigoid)、剥脱性皮炎(Dermatitis exfoliative)、Stevens-Johnson综合征(Stevens-Johnson syndrome);胃肠道病症(Gastrointestinal disorders)中的唇腭(Lip swelling)、口腔水肿(Oedema mouth);血液和淋巴系统病症(Blood and lymphatic system disorders)中的原发性血小板减少性紫癜(Idiopathic thrombocytopenic purpura);肝胆病症(Hepatobiliary disorders)中的黄疸(Jaundice);血管病症(Vascular disorders)中的皮肤血管炎(Cutaneous vasculitis)、白细胞破碎性血管炎(Leukocytoclastic vasculitis)。

2 信号分析

2.1 信号资料整理

将纳入研究的信号查找出对应患者的基本信息,得到1 345例患者用药信息,发生皮肤ADR有176例。

2.2 信号统计学分析

利用SPSS16.0,对数据进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

性别、年龄、用药时间、剂量、ADR发生地区及上报人员职业分布。经 χ^2 检验,皮肤ADR相对于其他ADR在性别($P = 0.341$)、年龄($P = 0.229$)、用药时间($P = 0.078$)、剂量($P = 0.226$)中的分布差异均无统计学意义。影响因素分布情况见表2;ADR发生地区分布见表3;上报人员的职业分布见表4。

表2 影响因素分布情况

	皮肤ADR组	其他ADR组	P值
性别			0.341
女	101	626	
男	75	543	
年龄,岁			0.229
< 25	0	4	
$25 \sim < 45$	10	70	
$45 \sim < 65$	82	450	
≥ 65	84	645	
用药时间			0.078
1个月以内	79	418	
1个月 \sim $<$ 半年	64	452	
半年 \sim $<$ 2年	28	241	
≥ 2 年	5	58	
剂量,mg			0.226
$25 \sim 50$	11	44	
$51 \sim 100$	60	243	
> 100	0	13	

表3 ADR发生地区分布

地区	皮肤ADR组	其他ADR组	合计
欧洲	38	301	339
拉丁美洲	0	7	7
亚洲	28	331	359
北美洲	108	519	627
大洋洲	2	9	11
非洲	0	1	1

表4 上报人员的职业分布

职业	皮肤ADR组	其他ADR组	合计
医师	87	656	743
药师	3	46	49
其他卫生从业人员	40	238	278
患者	10	76	86

3 讨论

目前尚未在国际范围内建立信号检测的金标准,没有一种方法比其他方法更好,因此寻求更好的挖掘方法是药物警戒工作的研究方向之一。

本研究采用MedDRA编码ADR。MedDRA是在人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)主办下创建的用于药品监管机构与制药企业管理药品上市前后的临床研究各阶段的标准医学术语集。该词典包含的数据量极大,其医学术语的编码包括:体征和症状、疾病、诊断、治疗的指征、适应证的名称、理化检查的定性结果、外科与内科的处置、医学史、社会史以及家族史等,便于准确编码相关项目。值得注意的是Med-

DRA中一个PT可以隶属于一个以上的SOC,但只有其中一个SOC被指定为主SOC(Primary SOC),而其他的SOC均被称为相应PT的次SOC(Secondary SOC)^[7-9]。例如:PT为肾盂肾炎,隶属2个SOC,分别为感染和传染性病症(主SOC),肾脏及泌尿系统病症(次SOC)。因此研究皮肤ADR时若只纳入皮肤和皮下组织病症为主SOC的信号,就会丢失部分数据,从而影响结果的可靠性,因为次SOC中的信号也属于皮肤ADR的表现,具有参考意义。本课题将皮肤和皮下组织病症作为次SOC的信号如肝胆病症中的黄疸、胃肠道病症中的口腔水肿等一同纳入分析,数据更完整,结果更准确。

本研究中医疗机构是ADR报告的主要来源,医师上报数最多,药师最少。在实际工作中加强对医师的培训会很快带来报告质量和数量的提高;另外要采取积极有效措施,发挥药师的作用,提高药师报告量。

本研究显示西格列汀的皮肤ADR相对于其他ADR,在性别、年龄分布无差异,提示我们应对不同性别、不同年龄段的患者予以相同的重视,他们发生皮肤ADR的风险相当。虽然在用药时间的分布无差异,但是皮肤ADR大多发生在用药半年内,因此在用药半年中要留意观察患者皮肤的变化;对于已有皮肤ADR的患者更要密切关注,慎重用药,需警惕类天疱疮、原发性血小板减少性紫癜等严重ADR的发生。分析剂量时由于缺失数据较多,可靠性可能受到影响,因此为保障用药安全,临床上仍需将用药量控制在推荐剂量内,同时也期待更多的研究予以证实。从研究来看,全球均有西格列汀ADR的报告,主要集中在欧美和亚洲,是否存在地区和人种差异,还有待进一步研究。

对于西格列汀引起皮肤反应的机制,Nakatani K等^[10]指出西格列汀化学结构中含有一个苯环、一个羰基,紫外吸收光谱显示3个吸收峰(199.9、265.0、400.1 nm)。皮疹发痒、水肿可能与西格列汀的光敏性有关。荨麻疹史的患者应慎服此药,并严密观察^[10]。

西格列汀上市后的安全性研究发现ADR大多发生在消化系统、内分泌系统,皮肤ADR的发生率较低^[11],有关皮肤ADR的报道也较少。但是说明书已明确指出西格列汀在使用中出现了皮疹、荨麻疹等一些皮肤ADR,表明我们应该警惕这些ADR的发生,即使现在看来其发生率并不高。

本研究通过对AERS数据库的信号挖掘,探索性地分析和评价了相关因素对皮肤ADR的影响,需要注意的是研究时未考虑联合用药的相互作用及疾病本身对安全信号的影响,AERS中的漏报、低报、缺乏患者的临床信息等也会对分析结果造成影响。

定量信号检测方法产生的信号是基于报告的数量关联而非生物学关联^[12],不代表药物与ADR之间必然的因果联系,需要进一步的研究和评估加以确定。

参考文献

- [1] 罗宝章,钱铁峰,叶小飞,等.药物不良反应信号检测方法的现状与展望[J].药学服务与研究,2009,4:255.
- [2] Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *Plos One*, 2011, 6(12): e28124.
- [3] Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, et al. A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class[J]. *Plos One*, 2012, 7(8): e42866.
- [4] 李婵娟.药品不良反应信号检测方法理论及应用研究[D].西安:第四军医大学,2008.
- [5] 傅政. Bayes方法筛选药物不良反应信号及利益风险研究[D].上海:第二军医大学,2008.
- [6] 魏志军,程能能,何乐,等.上海市药品不良反应自发呈报数据库定量信号检测系统的建立[J].复旦学报:医学版,2006,4(5):475.
- [7] 张晓兰,徐晓亚,夏佳,等.药事管理医学词典在自发性不良反应报告编码中的应用[J].药物流行病学杂志,2010,19(3):181.
- [8] 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,2010,2(1):81.
- [9] 卜擎燕,熊宁宁,邹建东,等.ICH国际医学用语词典(MedDRA):药事管理的标准医学术语集[J].中国临床药理学与治疗学,2007,5(7):586.
- [10] Nakatani K, Kurose T, Hyo T, et al. Drug-induced generalized skin eruption in a diabetes mellitus patient receiving a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor plus metformin[J]. *Diabetes Ther*, 2012, 3(1):14.
- [11] 邢颖,郑策,甄健存.二肽基肽酶DPP-4抑制剂:西格列汀治疗2型糖尿病的安全性国内外文献分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(6):480.
- [12] 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.

(收稿日期:2013-07-31 修回日期:2013-08-20)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅