

基于FDA不良事件报告系统探究阿柏西普和雷珠单抗致青光眼风险

牛子冉,赵彬,刘容吉,杜小莉*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科,北京 100730

【摘要】目的 评价2种血管内皮生长因子抑制剂(阿柏西普和雷珠单抗)导致青光眼的风险。**方法** 检索美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)中阿柏西普和雷珠单抗引起青光眼的事件报告,检索时限为2004年1月1日至2020年3月31日。采用报告比数比(ROR)、比例报告比值比(PRR)、贝叶斯可信传播神经网络(BCPNN)和贝叶斯几何均数(EBGM),分析上述2种药物和青光眼不良事件之间的关联。**结果** 根据4种分析方法,2种药物均检测到导致青光眼的信号,阿柏西普致青光眼事件的ROR为5.77(95% CI:4.81~6.92),PRR为5.74,信息成分(IC)值为2.51,EBGM为5.69(EBGM05为4.89),雷珠单抗致青光眼事件的ROR为10.12(95% CI:8.87~11.53),PRR为10.21,IC为3.30,EBGM为9.86(EBGM05为8.84),雷珠单抗导致青光眼的信号强度均高于阿柏西普。**结论** 阿柏西普和雷珠单抗均具有可能因眼压升高导致青光眼的风险。临床应用时应谨慎选择患者,并加强监测。

【关键词】 阿柏西普;雷珠单抗;青光眼;FDA不良事件报告系统;信号挖掘

【中图分类号】 R775

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0012-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.003

Risk mining of glaucoma associated with aflibercept and ranibizumab based on the US FDA Adverse Event Reporting System database

NIU Zi-ran, ZHAO Bin, LIU Rong-ji, DU Xiao-li*

Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To evaluate the risk of glaucoma associated with two vascular endothelial growth factor inhibitors, aflibercept and ranibizumab. **Methods** The FDA adverse event reporting system (FAERS) were retrieved to collect the reports of glaucoma associated with aflibercept and ranibizumab between January 1, 2004 to March 31, 2020. The report score of analogy method (ROR), proportion ratio ratio method (PRR), Bayesian credible propagation neural network (BCPNN) and Bayesian geometric mean (EBGM) were used to identify the link between the drugs and adverse events. **Results** According to the four analysis methods, the ROR value of the glaucomatous event caused by aflibercept was 5.77 (95%CI: 4.81-6.92), PRR value was 5.74, IC value was 2.51, EBGM value was 5.69 (EBGM05:4.89), and ROR value of the glaucomatous event caused by ranibizumab was 10.12 (95%CI: 8.87-11.53), PRR value was 10.21, IC value was 3.30, and EBGM value was 9.86 (EBGM05:8.84), glaucomatous signal was detected for both VEGF receptor antagonists, and the signal intensities of ranibizumab by the four methods were all stronger than those of aflibercept. **Conclusions** Both aflibercept and ranibizumab may increase the risk of glaucoma due to elevated intraocular pressure. Cautions should be taken when choosing the therapy subjects and the patients should be monitored for adverse reactions during the treatment.

【Key words】 aflibercept; ranibizumab; glaucoma; FAERS; risk signals mining

*通信作者:杜小莉, E-mail: duxiaolipumch@163.com

阿柏西普和雷珠单抗均为临床上常用的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂。阿柏西普和雷珠单抗可通过特异性地广泛结合 VEGF-A 所有亚型及大多数促血管生成细胞因子,抑制 VEGF 家族与天然 VEGF 受体的结合与激活,进而抑制血管内皮细胞分裂、增殖,降低血管通透性,达到治疗视网膜相关疾病的效果^[1-2]。雷珠单抗和阿柏西普分别于 2007 年和 2011 年获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,目前适用于年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)及视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)等所致的视功能损害。

临床试验^[3-6]提示,玻璃体内注射 VEGF 抑制剂均可引起眼内压升高,部分可能形成继发性青光眼。Kim 等^[7]研究玻璃体内注射抗 VEGF 注射液对眼压的长期影响,结果显示有 3.7% 患者发生了眼内压升高。大部分患者无需治疗即可恢复至正常水平,少部分眼压升高明显者可考虑前房穿刺或应用降眼压药物治疗等干预措施。眼压升高明显且持续时间较长者,可导致青光眼,引起视神经不可逆损害,导致患者视功能下降。本文拟通过 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Events Reporting System, FAERS)数据库进行回顾性药物警戒研究,探讨真实世界中玻璃体注射 2 种 VEGF 抑制剂(雷珠单抗和阿柏西普)与眼内压升高继发引起青光眼的风险关系,比较 2 种药物在导致青光眼不良事件(adverse event, AE)的信号强度,以期为其安全应用提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索方法

AE 数据来源于 FDA 公众数据开放项目(Open-FDA, <https://open.fda.gov/>)数据平台,检索时限为自 2004 年 1 月 1 日至 2020 年 3 月 31 日。本研究利用 Open-FDA 分析工具,通过对接应用程序接口直接提取 Open-FDA 数据库中结构化的 AE 报告信息,并对数据进行清洗和标准化。

由于 FAERS 中 AE 的表达采用国际医学用语词典(Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities,

MedDRA)的首选术语(preferred term, PT),因此检索前登录 MedDRA 官方网站(<https://www.meddra.org/>),输入本研究关注的 AE,获得对应的 PT。最终确定检索词为 OPEN ANGLE GLAUCOMA、ANGLE CLOSURE GLAUCOMA、EXFOLIATION GLAUCOMA、PHACOLYTIC GLAUCOMA、BORDERLINE GLAUCOMA、PIGMENTARY GLAUCOMA、GLAUCOMATOUS OPTIC DISC ATROPHY、HYPERTENSION OCULAR、GLAUCOMA TRAUMATIC、MALIGNANT GLAUCOMA、GLAUCOMA。

1.2 风险信号分析方法

采用报告比数比(reporting odds ratio, ROR)、比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)、贝叶斯可信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)和贝叶斯几何均数(empirical Bayesian geometric mean, EBGM)4 种方法,识别药物和 AE 之间的关联^[7]。若 ROR 95% 可信区间下限>1,则提示生成 1 个信号。若 PRR 95% 可信区间下限>1,则提示生成 1 个信号。BCPNN 方法的核心是计算出信息成分(information component, IC)值,IC 值的大小反映可疑药物与可疑 AE 发生之间联系的强弱,若 IC025>0,说明可疑药物与可疑 AE 发生之间存在某种联系。EBGM 的 95% 可信区间,其下限定用 EBGM05(经验贝叶斯几何均数 95% 可信下限)表示,若 EBGM05>2,则提示生成 1 个信号。在本研究中,当 4 项指标中至少有 1 项符合标准时,提取 AE^[8-9]。4 种风险信号分析方法的计算公式和判断标准见表 1。

1.3 统计学方法

采用描述性分析方法,从 FAERS 数据库中收集阿柏西普和雷珠单抗导致青光眼的患者临床特征。使用非参数检验(Mann-Whitney 检验和 Kruskal Wallis 检验)比较 2 种药物导致青光眼的发病时间。使用 SAS 9.4 软件进行数据挖掘和统计分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 报告基本信息

自 2004 年 1 月 1 日至 2020 年 3 月 31 日, FDA 共

表1 4种风险信号分析方法的计算公式及判断标准

分析方法	计算公式	判断标准
ROR	$ROR = ad/c/b$ 95%CI = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	95%CI>1, N≥2
PRR	$PRR = a(c+d)/c(a+b)$ $\chi^2 = [(ad-bc)^2]/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	PRR≥2, $\chi^2 \geq 4$, N≥3
BCPNN	$IC = \log_2(a+b+c+d)(a+c)(a+b)$ 95%CI = $e^{\ln(IC) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	IC025>0
EBGM	$EBGM = a(a+b+c+d)/(a+c)/(a+b)$ 95%CI = $e^{\ln(EBGM) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$	EBGM05>2, N>0

注: ROR表示报告比数比法; PRR表示比例报告比值比法; BCPNN表示贝叶斯可信传播神经网络法; EBGM表示贝叶斯几何均数; a表示目标药物的目标AE报告数; b表示目标药物的其他AE报告数; c表示非目标药物的目标AE报告数; d表示非目标药物的其他AE报告数; N表示总报告数, N=a+b+c+d

报告阿柏西普和雷珠单抗相关AE 11 846 053份病例, 14 487例与青光眼相关AE, 其中阿柏西普相关AE共报告16 932例, 阿柏西普引起青光眼共报告118例, 雷珠单抗相关AE共报告19 153例, 雷珠单抗引起青光眼共231例。报告数量逐年增多(见表2), 可能与药物的使用逐年增多相关。报告人员以医务人员为主(56.27%), 但也有较大比例是患者自发上报(41.13%)。FDA批准阿柏西普与雷珠单抗用于治疗AMD和DME, 大部分报告以说明书内用药为主, 但也有少数患者为超说明书用药, 包括视网膜脱落、囊状黄斑水肿等(见表3)。

表2 不同年份阿柏西普和雷珠单抗致青光眼报告情况

报告年份	阿柏西普		雷珠单抗	
	报告数	百分比(%)	报告数	百分比(%)
2008	-	-	1	0.43
2009	-	-	1	0.43
2010	-	-	10	4.33
2011	1	0.85	21	9.09
2012	0	0	25	10.82
2013	3	2.54	40	17.32
2014	10	8.47	21	9.09
2015	6	5.08	30	12.99
2016	18	15.25	25	10.82
2017	28	23.73	12	5.19
2018	21	17.80	25	10.82
2019	23	19.49	13	5.63
2020	8	6.78	7	3.03
合计	118	100.00	231	100.00

注: -表示当年该药物还未上市

2.2 2种VEGF抑制剂致青光眼的风险信号分析

根据4种分析方法, 2种VEGF抑制剂均检测到导致青光眼的信号。阿柏西普致青光眼事件的ROR值

表3 阿柏西普和雷珠单抗治疗不同适应证致青光眼报告情况

适应证	阿柏西普		雷珠单抗	
	报告数	百分比(%)	报告数	百分比(%)
老年性黄斑变性	19	16.10	67	29.00
糖尿病视网膜水肿	21	17.80	22	9.52
新生血管年龄相关性黄斑变性	43	36.44	40	17.32
视网膜脱落	3	2.54	3	1.30
视网膜病变	22	18.64	32	13.85
囊状黄斑水肿	1	0.85	24	10.39
未知或信息丢失	9	7.63	3	1.30
视力下降	0	0	5	2.16
黄斑变性	0	0	35	15.15
合计	118	100.00	231	100.00

注: 适应证指报告中适应证, 其中包括超说明书用药

为5.77(95%CI: 4.81~6.92), 雷珠单抗致青光眼事件的ROR值为10.12(95%CI: 8.87~11.53); 阿柏西普PRR值为5.74, 雷珠单抗PRR值为10.21; 阿柏西普和雷珠单抗的IC值分别为2.51和3.30; 阿柏西普和雷珠单抗的EBGM值分别为5.69(EBGM05为4.89)和9.86(EBGM05为8.84)。

2.3 2种VEGF抑制剂致青光眼的发病时间

根据数据库中治疗开始日期和报告结束日期得出, 阿柏西普导致青光眼的平均发病时间是296.42 d, 雷珠单抗的平均发病时间是322.20 d。2种药物导致青光眼的发病时间如图1所示, 无明显差异。阿柏西普在300 d内发生青光眼的病例占57.14%, 雷珠单抗300 d内发生青光眼的病例占69.84%。

3 讨论

阿柏西普和雷珠单抗作为VEGF抑制剂, 均仅供

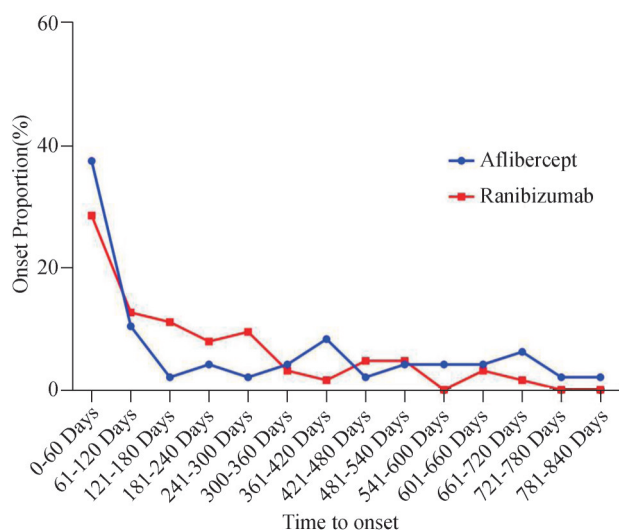


图1 阿柏西普和雷珠单抗致青光眼的发病时间

眼玻璃体内注射使用,必须且只能由具备丰富玻璃体内注射经验的医师进行操作。不同的是阿柏西普推荐剂量为2 mg(相当于0.05 mL的注射量),在初始3个月,连续每月注射1次,然后每2个月注射1次,而雷珠单抗推荐剂量为每次0.5 mg(相当于0.05 mL的注射量),每月1次给药。英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)指南委员会指出,未发现不同抗VEGF抑制剂在临床有效性和安全性方面的显著差异^[10]。

FAERS是一个公共自愿自发报告数据库,提供有关AE和药物错误报告的信息,这些报告不仅由美国境内的卫生专业人员、消费者和制造商提交,也由其他国家提交。FAERS数据文件包含人口统计和管理信息(DEMO)、药物信息(drug)、用于监管活动的医学词典(MedDRA)PT、AE编码、患者结局、报告来源、治疗开始日期、报告药物结束日期及适应证。根据FAERS数据库,本研究描述了在实际应用中使用2种VEGF抑制剂后导致青光眼事件发生的相关性、发病时间的差异。本研究表明,阿柏西普和雷珠单抗2种眼科常用VEGF抑制剂均与青光眼的发生有关。

玻璃体腔注射后眼压升高受药物种类、注射剂量及患者年龄、性别、眼轴、玻璃体液化返流等因素的影响。大部分患者通常表现为注药后2周内出现一过性的眼压升高,长期眼压升高(注射2周后眼压持续升高)可导致继发性青光眼^[11]。青光眼是以视乳头萎缩及凹陷、视野缺损及视力下降为共同特征的疾病,

病理性眼压增高、视神经供血不足是其发病的原发危险因素,视神经对压力损害的耐受性也与青光眼的发生和发展有关。继发性青光眼发生的原因可能是玻璃体内注射这2种抗VEGF药物导致眼内压眼内压持续升高^[12]。持续的眼压升高不常见,可能需要药物或手术干预。持续的眼压升高的机制还不是很清楚,可能因为重复注射导致小梁网受伤,或接触药物后炎症反应,或机械封锁小梁网导致蛋白质聚集等,或者其他潜在原因^[13-14]。

阿柏西普在初始3个月,连续每月注射1次,然后每2个月注射1次,而雷珠单抗每月1次给药。单次注射体积相同但雷珠单抗频次更高,推测雷珠单抗导致青光眼的风险信号高于阿柏西普可能也与注射频次相对较高有关系。根据国内一项前瞻性临床观察性研究^[15]显示,玻璃体腔注射雷珠单抗后患眼短期眼压升高,且患眼基础眼压越高玻璃体腔注射后眼压升高的可能性越大。根据本研究得出的结果阿柏西普在300 d内发生青光眼的病例占57.14%,雷珠单抗300 d内发生青光眼的病例占69.84%。提醒在使用药物过程中,应及时关注患者症状,及早发现。

值得一提的是,有研究者尝试使用VEGF抑制剂联合其他手术治疗新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)^[16-18]。张小牛等^[17]回顾性分析了62例NVG患者,发现接受VEGF抑制剂联合复合式小梁切除术相对手术对照组更加有效。Andrés等^[18]回顾分析以VEGF抑制剂作为NVG辅助治疗的研究文献,发现注射VEGF抑制剂可以改善手术效果。95%以上NVG是由视网膜缺血和全身疾病引起的继发性眼部病理状态的继发性青光眼,推测VEGF抑制剂对NVG的治疗机制可能是通过抑制VEGF而有效阻止视网膜形成新生血管。但VEGF抑制剂并未显示出比通常使用的抗血管增生药物更好的疗效。研究者还提到必须考虑与玻璃体内给药途径有关AE的可能性,包括结膜出血、眼压升高和眼内炎症等^[18]。结合本研究对FAERS报告的分析结果,建议在面对此类患者时应该考虑眼压升高诱发青光眼加重的风险。

虽然本研究使用的数据挖掘技术有很多优点,但该方法不能解决基于自发报告系统(SRS)检测分析药物AE信号的所有问题。首先,数据挖掘技术无法弥补SRS固有的局限性,如少报、假报、不完全报、上报

不准确等,这些均可能导致研究结论产生偏倚,由于FAERS未描述手术过程,因此对于术中是否进行了前房穿刺放液等影响因素也无法得知。其次,SRS软件仅用于定性研究,不能根据AE总数来量化药物导致青光眼的信号。此外,药品上市时间及媒体对药品的关注程度会在一定程度上影响药物AE的上报数量,也可能造成一定的主观偏倚。需明确VEGF抑制剂与青光眼之间的因果关系,仍需设计良好的前瞻性研究及有关机制研究。

综上所述,基于美国FAERS数据库的分析结果显示,阿柏西普和雷珠单抗2种VEGF抑制剂可能增加患者发生青光眼的风险,且雷珠单抗信号高于阿柏西普,不排除与注射频次相关。因此眼科医师在使用药物时,应注意筛选患者,并监测患者的持续性高眼压,尤其是应用于眼压升高的青光眼患者中,及时诊断和治疗可防止潜在的视力丧失。

【参考文献】

- [1] Sarwar S, Clearfield E, Soliman M K, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2(8):CD011346.
- [2] Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies [J]. Eye (Lond), 2016, 30(2): 270-286.
- [3] Hogue A, Chen P P, Junk A K, et al. The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the American academy of ophthalmology [J]. Ophthalmol, 2019, 126(4):611-622.
- [4] SooHoo J R, Seibold L K, Kahook M Y. The link between intravitreal antivascular endothelial growth factor injections and glaucoma [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2014, 25(2):127-133.
- [5] Tseng J J, Vance S K, Della Torre K E, et al. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration [J]. Glaucoma, 2012, 21(4):241-247.
- [6] 徐惠娟, 杨正林. 抗血管内皮生长因子药物治疗渗出型老年性黄斑变性的局限性研究现状 [J]. 中华眼底病杂志, 2020(2): 156-161.
- [7] Kim Y J, Sung K R, Lee K S, et al. Long-term effects of multiple intravitreal antivascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(6):1266-1271.
- [8] 叶小飞, 王海南, 陈文, 等. 数据挖掘在药物警戒中的应用 [J]. 中国药物警戒, 2008, 5(1):36-40.
- [9] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system [J]. Int J Med Sci, 2013, 10(7):796-803.
- [10] National Institute for Health and Care Excellence. Age-related macular degeneration diagnosis and management [EB/OL]. (2018-01-23)[2020-05-01]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82>.
- [11] Andreea G, Labib M, Ovidiu M, et al. Age related macular degeneration [J]. Rom J Ophthalmol, 2015, 59(2):74-77.
- [12] Dedania V S, Bakri S J. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-vegf agents: what is the evidence? [J]. Retina, 2015, 35(5):841-858.
- [13] Abedi G, Adelman R A, Salim S. Incidence and management of elevated intraocular pressure with antivascular endothelial growth factor agents [J]. Semin Ophthalmol, 2013, 28(3): 126-130.
- [14] Moraru A, Pinzaru G, Moşoc A, et al. Incidence of ocular hypertension after intravitreal injection of anti-VEGF agents in the treatment of neovascular AMD [J]. Rom J Ophthalmol, 2017, 61(3):207-211.
- [15] 宋爽, 张鹏, 谷潇雅, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗后患眼短期眼压升高的影响因素分析 [J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(5): 432-435.
- [16] 张剑, 齐艳秀, 宿星杰, 等. 雷珠单抗联合小梁切除术治疗新生血管性青光眼 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(12):2143-2146.
- [17] 张小牛, 李世洋, 肖建和. 抗VEGF综合治疗对新生血管性青光眼的疗效 [J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(2):243-246.
- [18] Andrés G V, Perucho G L, García F J, et al. Current perspectives on the use of anti-VEGF drugs as adjuvant therapy in glaucoma [J]. Adv Ther, 2017, 34(2):378-395.

收稿日期:2020-06-09 本文编辑:任洁