

基于FDA不良事件报告系统数据库的奥马环素不良事件信号挖掘

蔡乐¹, 张婧^{1,2}, 伏安¹, 郭代红¹, 朱曼^{1*}

1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心 药剂科, 北京 100853; 2. 天津医科大学 药学院, 天津 300070

【摘要】目的 基于FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库对奥马环素相关不良事件进行信号挖掘与分析, 为防范奥马环素的用药风险提供参考。**方法** 从FAERS数据库提取奥马环素2018年10月1日至2022年12月31日的不良事件报告, 利用报告比值比法(ROR)、比例报告比法、英国药品和健康产品管理局综合标准法和贝叶斯可信区间递进神经网络法进行数据挖掘, 利用国际医学用语词典术语集进行不良事件系统归类。**结果** 共获得319份奥马环素为首要怀疑药物的不良事件报告, 涉及1049条不良事件。通过4种方法综合分析, 筛选获得与奥马环素相关的有效不良反应阳性风险信号24个, 主要累及胃肠系统、各类检查、皮肤及皮下组织疾病等, 其中阳性风险信号的不良事件按发生频次排名前5位的依次为恶心、呕吐、住院治疗、上腹痛和腹部不适; 阳性风险信号按ROR排名前5位的依次为牙齿变色(ROR=263.40)、喷射性呕吐(ROR=75.89)、伤口分泌(ROR=56.23)、粪便松软(ROR=19.98)和AST升高(ROR=13.03)。**结论** 奥马环素引起牙齿变色、肝损伤以及胃肠系统等不良事件风险信号强度较高, 用药期间应关注相关不良反应, 及时干预, 保证用药安全。

【关键词】 奥马环素; 药品不良事件; 信号挖掘; 比例失衡法

【中图分类号】 R978.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)07-0065-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.07.013

Data-mining and analysis of adverse events signals for omacycline based on FDA adverse event reporting system database

CAI Le¹, ZHANG Jing^{1,2}, FU An¹, GUO Dai-hong¹, ZHU Man^{1*}

1. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

【Abstract】Objective To detect and analyze the adverse events signals related to omacycline based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database, so as to provide reference for the prevention of medication risks of omacycline. **Methods** The adverse event reports on omacycline from October 1 2018 to December 31 2022 were extracted from FAERS database. Data mining was performed using reporting odds ratio (ROR), proportional report ratio, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency method and Bayesian Confidence Propagation Neural Network method, and the obtained risk signals were translated and systematically classified by Medical Dictionary for Regulatory Activities term set. **Results** A total of 319 case reports on omacycline as the primary suspected drug were collected, involving 1049 adverse events. Totally 24 positive risk signals were obtained by the four kinds of data mining methods. Organ system classifications of adverse events mainly included gastrointestinal disorders, investigations, skin and subcutaneous tissue disorders. The top 5 positive risk signals in the number of adverse events were nausea, vomiting, hospitalization, abdominal pain upper, and abdominal discomfort. The top 5 positive risk signals with great ROR values were tooth discolouration (ROR=263.40), vomiting projectile

基金项目: 中国研究型医院学会药物评价专委会《临床重点药品的使用监测和评价研究专项(2022)》(Y2022FH-YWPJ01)

*通信作者: 朱曼, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: zhucindy301@189.cn

(ROR=75.89), wound secretion (ROR=56.23), faeces soft (ROR=19.98) and aspartate aminotransferase increase (ROR=13.03). **Conclusion** The risk signal intensity of adverse events such as tooth discoloration, liver damage, and gastrointestinal system caused by omacycline is high. During the medication period, attention should be paid to related adverse reactions and timely intervention should be taken to ensure medication safety.

【Key words】 omacycline; adverse drug event; signal mining; disproportionality

奥马环素(omadacycline)是一种新型半合成氨基糖苷类抗生素,2018年10月获FDA批准上市,2021年12月在中国批准上市,主要用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染及社区获得性肺炎^[1]。由于该药物上市时间短,目前奥马环素的安全性研究主要基于临床试验,有必要进一步评估其用药安全。FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)是一个自发报告药品和医疗设备不良事件的数据库,具有数据量大、信息多样,对公众免费开放的特点,一定程度上反映了真实世界中药品不良事件(adverse drug event, ADE)的发生情况。本研究基于FAERS数据库,对奥马环素相关ADE进行分析和信号挖掘,为临床用药风险防范提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集FAERS数据库中奥马环素相关不良事件报告,检索时间为2018年10月1日至2022年12月31日。

1.2 方法

1.2.1 数据处理 提取FAERS数据库数据,选择个人信息、ADE、使用药物、适应证和治疗结果等记录数据表,导入MySQL数据库进行处理。根据个人信息记录表去重,排除报告日期不在研究时间范围内的案例。以奥马环素通用名“omadacycline”和商品名“Nuzyra”为关键词,筛选奥马环素为首要怀疑药品的案例。采用国际医学用语词典(medical dictionary for drug regulatory activities, MedDRA)24.0版本对ADE记录表中的首选术语(preferred term, PT)进行系统映射和汉化处理,排除无法判读、与药物无关以及适应证本身有关的ADE,获得最终的ADE案例,

并按照系统器官分类(system organ class, SOC)进行分类^[2-3]。

1.2.2 数据分析 比例失衡法是目前使用最广泛的信号检测方法,其算法建立在药品-不良事件组合四格表的基础上。为降低单一算法导致的结果偏倚,本研究采取4种常用比例失衡法进行风险信号挖掘,即报告比值比法(reporting odd ratio, ROR)、比例报告比法(proportional reporting ratio, PRR)、英国药品和健康产品管理局综合标准(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)法和贝叶斯可信区间递进神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)^[4]。上述方法的阈值:①ROR,目标药物的目标ADE报告数 ≥ 3 且95%CI下限 >1 ;②PRR,目标药物的目标ADE报告数 ≥ 3 且95%CI下限 >1 ;③MHRA综合标准法,目标药物的目标ADE报告数 ≥ 3 且 $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$;④BCPNN, $IC-2SD > 0$ 。

2 结果

2.1 奥马环素不良事件报告的基本情况

经数据挖掘,得到以奥马环素为首要怀疑药品的不良事件报告319份,涉及不良事件共1049例次,见表1。

2.2 奥马环素不良事件信号分类

经ROR法、PRR法、MHRA综合标准法和BCPNN法计算分析后获得与奥马环素相关的ADE阳性信号34个;排除各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题和社会环境与药品无关的信号后,得到有效ADE阳性信号24个,涉及ADE 266例,累及9个SOC,主要包括胃肠系统疾病、各类检查、皮肤及皮下组织疾病等,见表2和表3。

表1 奥马环素相关不良事件报告的基本信息

类别	报告数(份)	构成比(%)	类别	报告数(份)	构成比(%)
性别			用药目的		
男性	48	15.05	伤口感染	6	1.88
女性	88	27.58	菌血症	4	1.25
未知	183	57.37	骨髓炎	4	1.25
年龄(岁)			其他	74	23.20
<18	6	1.88	未知	50	15.67
18~44	13	4.08	不良事件结局		
45~64	32	10.03	死亡	29	9.09
≥65	33	10.34	威胁生命	1	0.31
未知	235	73.67	致残	1	0.31
给药途径			住院或住院时间延长	47	14.73
口服	257	80.56	其他严重的医学事件	34	10.66
静脉	18	5.64	未知	207	64.89
未知	44	13.79	报告者职业		
用药目的			医师	27	8.46
分枝杆菌感染	102	31.97	药师	10	3.13
皮肤及皮下组织感染	49	15.36	律师	19	5.96
肺炎	23	7.21	顾客	96	30.09
葡萄球菌感染	7	2.19	未知	167	52.35

表2 奥马环素相关不良事件阳性信号的首选术语

首选术语	报告数(份)	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)	MHRA法	BCPNN
				PRR(χ^2)	IC(IC, 2SD)
恶心	76	6.53(5.17, 8.25)	6.13(4.94, 7.61)	6.13(324.80)	2.52(2.18, 2.86)
呕吐	38	5.52(3.99, 5.52)	5.36(3.93, 7.32)	5.36(131.26)	2.27(1.80, 2.74)
住院治疗	20	7.01(4.50, 10.91)	6.89(4.46, 10.64)	6.89(95.15)	2.43(1.79, 3.06)
上腹痛	16	4.94(3.02, 8.10)	4.88(3.00, 7.94)	4.88(45.70)	1.99(1.28, 2.69)
腹部不适	12	3.82(2.17, 6.77)	3.80(2.16, 6.67)	3.80(22.09)	1.64(0.84, 2.45)
过敏	10	2.90(1.56, 5.41)	2.88(1.55, 5.34)	2.88(10.51)	1.30(0.42, 2.17)
体质量下降	10	2.10(1.13, 3.92)	2.09(1.13, 3.88)	2.09(4.69)	0.93(0.05, 1.80)
AST升高	9	13.03(6.67, 25.12)	12.93(6.67, 24.78)	12.93(87.47)	2.56(1.64, 3.48)
牙齿变色	8	263.40(130.72, 530.74)	261.40(130.41, 523.94)	261.40(1796.97)	3.13(2.15, 4.10)
ALT升高	8	9.41(4.69, 18.87)	9.35(4.69, 18.65)	9.35(51.60)	2.28(1.31, 3.24)
荨麻疹	7	2.61(1.24, 5.48)	2.59(1.24, 5.43)	2.59(5.37)	1.11(0.09, 2.14)
唇部肿胀	5	10.21(4.24, 24.60)	10.17(4.24, 24.39)	10.17(32.68)	2.01(0.83, 3.19)
皮肤瘙痒	5	6.06(2.52, 14.60)	6.04(2.52, 14.48)	6.04(16.29)	1.71(0.53, 2.90)
肝酶升高	5	4.19(1.74, 10.08)	4.17(1.74, 10.00)	4.17(9.10)	1.45(0.27, 2.63)

续表 2 奥马环素相关不良事件阳性信号的首选术语

首选术语	报告数(份)	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)	MHRA法	BCPNN IC(IC,2SD)
				PRR(χ^2)	
胃食管反流病	5	3.97(1.65,9.56)	3.96(1.65,9.49)	3.96(8.30)	1.41(0.22,2.59)
心率增加	5	3.21(1.33,7.73)	3.20(1.33,7.67)	3.20(5.53)	1.23(0.05,2.41)
嗜酸细胞增多症	4	12.62(4.73,33.69)	12.57(4.73,33.45)	12.57(31.81)	1.92(0.63,3.22)
葡萄球菌感染	4	8.70(3.26,23.22)	8.67(3.26,23.06)	8.67(20.01)	1.77(0.48,3.07)
肝功能异常	4	6.74(6.52,17.99)	6.72(2.53,17.87)	6.72(14.17)	1.65(0.35,2.94)
喷射性呕吐	3	75.89(24.38,236.25)	75.68(24.39,234.82)	75.68(152.06)	1.94(0.49,3.39)
伤口分泌	3	56.23(18.07,174.94)	56.07(18.08,173.88)	56.07(111.53)	1.92(0.48,3.37)
粪便松软	3	19.98(6.43,62.08)	19.92(6.43,61.71)	19.92(36.62)	1.80(0.35,3.24)
干呕	3	9.91(6.43,62.08)	9.89(3.19,30.62)	9.89(36.62)	1.62(0.17,3.06)
黑便	3	8.39(2.70,26.06)	8.37(2.70,25.91)	8.37(12.79)	1.56(0.11,3.00)

注:ROR表示报告比值比法;PRR表示比例报告比;MHRA表示英国药品和健康产品管理局综合标准法;BCPNN表示贝叶斯可信区间递进神经网络法

表 3 奥马环素相关不良事件阳性信号累及系统器官分类

系统器官分类	首选术语	不良事件信号数(个)	不良事件报告数(例)
胃肠道系统疾病	恶心、呕吐、上腹痛、腹部不适、牙齿变色、胃食管反流病*、唇部肿胀*、粪便松软*、黑便*、干呕、喷射性呕吐	11	172
各类检查	体质量下降、AST升高、ALT升高、肝酶升高、心率增加	5	37
皮肤及皮下组织类疾病	荨麻疹、皮疹瘙痒	2	12
外科及内科的各种操作及治疗	住院治疗	1	20
免疫系统疾病	过敏	1	10
血液和淋巴系统疾病	嗜酸细胞增多症*	1	4
肝胆系统疾病	肝功能异常	1	4
感染及侵染类疾病	葡萄球菌感染	1	4
各类损伤、中毒及手术并发症	伤口分泌	1	3

注:*表示说明书中未提及的不良事件

3 讨论

在奥马环素Ⅲ期临床试验 OPTIC 和 OASIS 中,受试者总体治疗相关 ADR 发生率低于莫西沙星组(OP-TIC:41.1% 比 48.5%),稍高于利奈唑胺组(OASIS-1:48.3% 比 45.7%;OASIS-2:53.5% 比 37.3%),大多数 ADR 为轻中度,未导致治疗中断^[5-8]。本研究

通过 FAERS 数据库挖掘奥马环素 ADE 阳性信号主要包括牙齿变色、胃肠道反应以及肝损伤等。

3.1 牙齿变色

牙齿变色为四环素类药物的典型 ADR,长期使用较为常见,短期重复给药也有出现^[9]。奥马环素说明书提示在牙齿发育期间使用可能导致牙齿永久性变色。本研究收集到 8 例牙齿变色 ADE,为 ROR 强度最

高的风险信号($ROR=263.40$)。由于ADE基本信息记录不完整,8例报告均未记录患者年龄,仅2例记录为女性,3例记载用法用量均为口服正常剂量,尚无法评估奥马环素牙齿变色与用药患者的关系。考虑到奥马环素牙齿变色和抑制儿童骨骼生长的风险,妊娠期、哺乳期和8岁以下儿童应避免使用。

3.2 胃肠道反应

与相关研究报道奥马环素最常见的ADR为胃肠道反应^[6-8]相似,本研究发现,奥马环素ADE以恶心、呕吐、上腹痛等胃肠道反应为主,而唇部肿胀、胃食管反流病、粪便松软、黑便为说明书未记载、本研究新发现的ADE信号,不排除与其上消化道黏膜损伤及出血相关。一项I期临床试验显示,口服奥马环素600 mg单剂量组较300 mg单剂量组、450 mg单剂量组的ADR发生率增加^[10]。OASIS试验发现,奥马环素组恶心和呕吐发生率较对照组利奈唑胺高,可能与治疗前2 d奥马环素使用负荷剂量(450 mg,每日1次)相关^[11];提示奥马环素胃肠道反应可能呈剂量相关性,应重点关注大剂量用药患者的胃肠道反应。

3.3 肝损伤

四环素类药物可导致转氨酶升高等肝功能异常^[12],3项全球性的III期临床试验报道,奥马环素ALT升高、AST升高发生率 $\geq 2\%$,胆红素升高、碱性磷酸酶升高发生率 $< 2\%$ 。一项中国III期临床试验报道ALT升高发生率为6.7%; γ -谷氨酰转移酶升高、AST升高、碱性磷酸酶升高发生率 $< 2\%$ ^[6-7]。肝酶升高大多为无症状,升高幅度低,治疗结束后可恢复正常,未导致治疗中断^[13]。本研究发现,ALT升高、AST升高、肝酶升高、肝功能异常均为奥马环素ADE风险信号。其中,8例ALT升高的ADE报告中,有性别记载的6例均为女性;9例AST升高报告中,有性别记载的7例也均为女性,提示有待进一步研究女性患者与奥马环素肝损伤的相关性。

3.4 心率增加

本研究发现,心率增加($ROR=3.21$)为奥马环素阳性ADE风险信号。5例ADE报告均为口服给药,给药剂量为3例300 mg 每日1次,1例450 mg 每日1次和1例150 mg 每日3次。一项I期临床试验发现,静脉注射奥马环素100 mg易出现可逆性心率增加,给药2 h后达到峰值(心率增加中位数为9.5次/min),未发

生严重ADE或死亡^[14]。另一项I期临床试验显示,患者在静脉注射奥马环素200 mg后1~3 h出现无症状心率增加(中位数为20次/min),口服300 mg和450 mg患者心率增加的中位数约为15次/min^[15]。在III期临床试验中,奥马环素治疗组的心脏不良事件与对照组无明显差异。奥马环素通过作用于M2受体,以浓度依赖的方式减弱副交感神经对心率的影响。基于年龄、生理、代谢等因素,患者迷走神经张力越大,基线心率越低,使用奥马环素越可能观察到心率增加^[16],提示对于相对年轻、大剂量用药的患者应注意监测心率变化。

3.5 其他不良事件信号

嗜酸细胞增多症为说明书未记载,且为本研究新发现的ADE风险信号($ROR=12.62$),按ROR风险信号强度排序位于第6位,提示与奥马环素的相关性较强,其临床意义有待于进一步关注。

本研究发现6个归类于各类损伤、中毒及手术并发症的风险信号,涉及105例ADE,包括未进行药物剂量滴定(36例)、用药持续时间错误(29例)、给药剂量不正确(24例)等用法用量不适宜、潜在用药差错问题,提示使用奥马环素可能存在用药依从性不佳或发生用药差错的风险,临床应加强用药教育,降低用药风险。

四环素类药物可能会引起凝血功能异常,一项回顾性研究对52例重症患者分析发现,替加环素可能显著影响患者凝血功能而增加出血风险^[17]。本研究发现,2例贫血、1例皮下出血ADE,均未生成ADE风险信号,鉴于该药上市时间较短,且说明书提示接受抗凝治疗的患者用药期间可能需要下调抗凝药物给药剂量,用药时仍应对凝血异常相关风险给予关注。

综上所述,本研究基于FAERS数据库对奥马环素相关ADE进行分析和信号挖掘,发现奥马环素引起牙齿变色、胃肠道系统以及肝损伤等ADE风险信号强度较高,提示临床应用时应予以重点监测和早期干预。需要注意的是,目前FAERS数据库关于奥马环素相关ADE数量较少,本研究未排除非医疗专业人员报告案例,存在信息完整性、准确性和专业性不足的情况。本研究虽同时使用4种方法进行信号挖掘,在一定程度上提高了信号筛选阈值,但并不能完全排除假阳性信号可能。由于研究数据来源以美国为主,ADE的发

生情况可能与亚洲人群存在一定差异。未来有待应用临床真实世界数据,开展中国人群的奥马环素用药安全性研究。

【参考文献】

- [1] 万美辰,王婉蓉,马雨轩,等. 应对ESKAPE病原菌医院感染的临床药物[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(21):3355-3360.
- [2] 柴双,刘博琳,展敬伦,等. 基于FAERS数据库的替加环素不良事件信号挖掘[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(2): 74-79.
- [3] 伏安,郭代红,李超,等. 基于FAERS的含氮双膦酸盐类药物相关不良事件信号挖掘研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(10): 66-73.
- [4] Candore G, Juhlin K, Manlik K, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases[J]. Drug Saf, 2015, 38(6):577-587.
- [5] 董璐瑶,李国庆,游雪甫,等. 奥玛环素研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2020, 15(1):48-56.
- [6] O'Riordan W, Green S, Overcash JS, et al. Omadacycline for acute bacterial skin and skin-structure infections[J]. N Engl J Med, 2019, 380(6):528-538.
- [7] O'Riordan W, Cardenas C, Shin E, et al. Once-daily oral omadacycline versus twice-daily oral linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (OASIS-2): a phase 3, double-blind, multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(10):1080-1090.
- [8] Stets R, Popescu M, Gonong JR, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia[J]. N Engl J Med, 2019, 380(6):517-527.
- [9] Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, et al. The glycyclines: a comparative review with the tetracyclines[J]. Drugs, 2004, 64(1):63-88.
- [10] Bundrant LA, Tzanis E, Garrity-Ryan L, et al. Safety and pharmacokinetics of the aminomethylcycline antibiotic omadacycline administered to healthy subjects in oral multiple-dose regimens[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): e01487-17.
- [11] Baker DE. Omadacycline[J]. Hosp Pharm, 2019, 54(2):80-87.
- [12] Opal S, File TM, van der Poll T, et al. An integrated safety summary of omadacycline, a novel aminomethylcycline antibiotic[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl):S40-S47.
- [13] Dougherty JA, Sucher AJ, Chahine EB, et al. Omadacycline: a new tetracycline antibiotic[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(5):486-500.
- [14] Berg JK, Tzanis E, Garrity-Ryan L, et al. Pharmacokinetics and safety of omadacycline in subjects with impaired renal function [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): e02057-17.
- [15] Overcash JS, Bhiwandi P, Garrity-Ryan L, et al. Pharmacokinetics, safety, and clinical outcomes of omadacycline in women with cystitis: results from a phase 1b study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(5):e02083-18.
- [16] Tanaka SK, Villano S. In vitro and in vivo assessments of cardiovascular effects with omadacycline[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(9):5247-5253.
- [17] 徐银丽,祁慧,江翊国,等. 替加环素治疗对重症患者凝血功能的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(1):6-9.

收稿日期:2023-05-17 本文编辑:郭美晨