

基于 FAERS 数据库的地诺孕素不良反应信号挖掘与分析

李瑞瑞, 席庆

航空总医院 药学部, 北京 100012

摘要: **目的** 挖掘和评价真实世界中使用地诺孕素发生药物不良事件的相关情况。**方法** 收集美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 中使用地诺孕素的不良事件报告, 采用描述性分析、比例报告比 (PRR) 和报告比值比 (ROR) 对地诺孕素进行不良反应信号挖掘分析。**结果** 地诺孕素上报的为首要怀疑药物的不良事件个案报告 69 例, 为次要怀疑的报告 180 例。首要怀疑药物报告从 2010 年开始, 地诺孕素不良事件报告数逐年升高, 主要来自德国 (14 例) 和意大利 (13 例), 女性占 97.1%, 年龄主要分布在 18~42 岁 (46.4%), 给药剂量主要为 1 片/次, 1 次/d。信号检测结果显示, 地诺孕素不良事件 (首要怀疑、次要怀疑、合并用药及相互作用) 筛选出 87 个阳性信号, 累及系统器官共 20 个。首要怀疑的不良事件信号检测结果有肺栓塞、深静脉血栓形成和视觉损害。地诺孕素相关的不良事件也包括多个与静脉血栓相关的阳性信号, 此外还有蒂尔病、局灶性结节性增生、牙髓炎等较强信号; “各种肌肉骨骼及结缔组织疾病” “血管与淋巴管类疾病” “呼吸系统、胸及纵隔疾病” 这 3 个系统器官分类未在说明书中引起充分重视, 其中 “血管及淋巴管类疾病” 未在说明书中提及。**结论** 临床使用地诺孕素时, 应注意其药品不良反应。

关键词: 地诺孕素; 不良事件; 安全用药; 子宫内膜异位症; 肺栓塞; 深静脉血栓形成; 视觉损害

中图分类号: R977.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)05-1235-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.036

Data mining and analysis of adverse reaction signals of dienogest based on FAERS

LI Rui-rui, XI Qing

Department of Pharmacy, Aviation General Hospital of China Medical University, Beijing 100012, China

Abstract: **Objective** To detect and evaluate the adverse drug events related to the use of dienogest in the real world. **Methods** Adverse event reports of dienogest used in the FAERS were collected. Descriptive analysis, proportional reporting ratio (PRR) and reported odds ratio (ROR) were used to mine the adverse event signal of dienogest. **Results** Sixty-nine cases of adverse events with dienogest as primary suspect and 180 cases as secondary suspect were reported. Since 2010, the number of adverse events reported by dienogest increased year by year, mainly from Germany (14 cases) and Italy (13 cases), accounting for 97.1% of females, and mainly distributed in the age range from 18 to 42 years old (46.4%). The main dose was 1 tablet/time, once daily. The results of signal detection showed that 87 positive signals of dienogest adverse events (primary suspicion, secondary suspicion, drug combination and interaction) were screened out, involving a total of 20 organs. The first suspected adverse event signal results were pulmonary embolism deep vein thrombosis and visual impairment. Dienogest-related adverse events also included multiple positive signals associated with venous thrombosis, in addition to stronger signals such as Teal's disease, focal nodular hyperplasia, and pulpitis. "Various musculoskeletal and connective tissue diseases" "vascular and lymphatic diseases" and "respiratory, thoracic and mediastinal diseases" were not given sufficient attention in the instructions, among which "vascular and lymphatic diseases" were not mentioned in the instructions. **Conclusions** When using dienogest, attention should be paid to the adverse reactions of this drug.

Key words: dienogest; adverse drug events; safety drug use; endometriosis; pulmonary embolism; deep vein thrombosis; visual impairment

子宫内膜异位症影响全球 5%~10% 的育龄妇女, 表现为子宫内膜出现在子宫内宫外, 可能发生在卵巢、输卵管、阴道或子宫的其他部位, 甚至可

能发生在腹部和肺部^[1]。子宫内膜异位症通常被认为是月经逆行引起, 是一种慢性妇科疾病, 现在被认为是一种全身性疾病, 不仅影响骨盆, 还影响肝

收稿日期: 2023-02-13

作者简介: 李瑞瑞, 女, 主管药师, 主要从事临床药学及药物经济学研究。E-mail: liruirui0707@163.com

脏和脂肪组织代谢,导致全身炎症、疼痛和情绪障碍^[2]。子宫内膜异位症的治疗方案包括外科手术、药物治疗或者两者结合,选用哪种治疗方案取决于症状的严重程度、异位内膜的范围、患者怀孕意愿及年龄等^[3]。药物治疗通常是子宫内膜异位症女性的一线方案,长期药物治疗需在临床疗效与安全性之间取得平衡^[4]。激素药物治疗通过抑制促性腺激素和卵巢激素的波动来发挥作用,从而抑制排卵、规律月经和减少炎症过程,如高孕激素治疗(联合口服避孕药和孕激素);对联合口服避孕药或孕激素没有反应的妇女,可以应用低雌激素治疗(促性腺激素释放激素-GnRH 激动剂)^[3]。地诺孕素是第 4 代孕激素,对孕酮受体具有高度选择性,具有较强的孕激素作用,以及中等的抗促性腺激素作用^[5]。通过临床应用中再开发,地诺孕素于 2009 年被欧盟批准用于子宫内膜异位症的治疗^[6],对子宫内膜异位症病变具有局部抗增殖和抗炎作用^[7],可明显改善患者月经量及痛经症状^[8]。地诺孕素的不良反应信息主要来自于临床试验或者前瞻性的队列研究^[9-10],本研究通过信号挖掘及分析方法对美国 FDA 不良事件呈报系统 (FAERS) 数据库中地诺孕素不良反应事件的信号进行检测,关注该药物的不良反应,为患者安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究使用 OpenVigil 2.1 查询 FAERS 数据库,纳入 FAERS 数据库自建库至 2022 年第 3 季度收录数据,以地诺孕素为关键词检索,筛选其所有不良反应事件报告。从 FDA 官网下载数据并导入 Excel 软件,处理得到本研究的原始研究数据。

1.2 研究方法

1.2.1 描述性分析 (1)描述所有不良反应事件报告中地诺孕素的不同角色种类;(2)描述首要怀疑地诺孕素不良反应事件报告例数、年度分布及上报国家分布;(3)描述首要怀疑报告中与暴露药物相关的发生不良反应事件患者的年龄及疾病分布;(4)描述首要怀疑报告中不良反应事件用药途径及发生的严重程度。

1.2.2 信号生成条件与挖掘方法 国内外常用的不良反应检测方法主要是比例失衡法,包括报告比值比法 (ROR)^[11]和比例报告比值比法 (PRR)^[12]。本研究采用基于四格表的比例失衡法进行信号挖掘,见表 1。该方法通过比较不良反应事件自发呈

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Fourfold table of measures of disproportionality

项目	目标不良事件 报告数	其他不良事件 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>N=a+b+c+d</i>

报系统中目标药物的某一事件发生比例与其他所有药物的目标事件发生比例(背景数据),研究该目标药物与事件之间的统计学联系,以检测潜在不良反应事件信号^[13]。如果目标药物与不良事件之间的频次和信号强度均大于阈值,则称为失衡,此时提示生成 1 个信号^[14]。

$$ROR = (a/c) (b/d)$$

$$ROR \quad 95\%CI = \exp[\ln(ROR) \pm 1.96] \pm \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

$$PRR = a(c+d) / c(a+b)$$

$$\chi^2 = [(a-E)^2 / E]$$

$$E = (a+b)(a+c) / (a+b+c+d)$$

1.2.3 数据筛选与计算 将提取到地诺孕素的药品不良反应,筛选出其中报告例次 ≥ 3 的不良反应,记录相应的报告例次,即四格表(表 1)中的 *a* 值,按相应公式计算对应的 ROR 值及 95%CI 下限、PRR 值及 χ^2 。信号需同时满足 ROR 和 PRR 法的条件,在 ROR 法中,报告数 ≥ 3 ,且 ROR 值的 95%CI > 1 ;在 PRR 法中,以 $n \geq 3$ 、 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$,则生成 1 个不良反应信号^[11]。计数采用例数和构成比描述。统计分析通过 Microsoft Excel 2016 完成。

1.2.4 标准化 采用《国际医学用语词典》(MedDRA)对不良反应事件进行映射,并使用该词典中药物不良反应术语集的首选术语 (PT)^[15]和系统器官分类 (SOC) 对不良反应事件进行分类。

2 结果

2.1 数据筛选整体情况

共收录报告 26 004 135 份,在 PubMed 数据库的 Mesh 库搜索地诺孕素的主题词,分别以“dienogest”“visanne”“17alpha-cyanomethyl-17 beta-hydroxy-13 beta-methylgona-4,9-dien-3-one”“17 alpha-cyanomethyl-17 beta-hydroxyestra-4,9(10)-diene-3-one 19-norpregna-4,9-diene-21-nitrile”“17-hydroxy-3-oxo-, (17alpha)”“STS 557”“STS-557”为关键词

进行检索,共得到 2 886 例报告。继而分别以首要怀疑药物、次要怀疑药物、联合用药、相互作用进行筛选去重,以 Case_ID 为唯一标识,如有重复报告的,留下日期新的报告,最终得到地诺孕素为首要怀疑的报告 69 例,为次要怀疑的报告 180 例,合并用药报告 146 例,相互作用 43 例,未知 1 例。

2.2 首要怀疑不良反应事件报告的整体分布情况

2.2.1 年度分布情况 从 2010 年开始,地诺孕素不良反应事件报告数逐年升高,由于该药临床应用中再开发,于 2009 年批准用于新的适应证—子宫内膜异位症,从而增加该药的临床应用量导致,见图 1。



图 1 地诺孕素不良反应报告数年度分布

Fig. 1 Annual distribution of adverse reaction reports of dienogest

2.2.2 上报国家分布情况 数据显示,地诺孕素不良反应事件报告主要来自德国(14 例)、意大利(13 例)、俄罗斯(10 例)、土耳其(8 例)和英国(7 例);德国位列第 1,可能因为该药原产于德国,使用基数大。中国共报道了地诺孕素不良反应事件报告 1 例,见图 2。

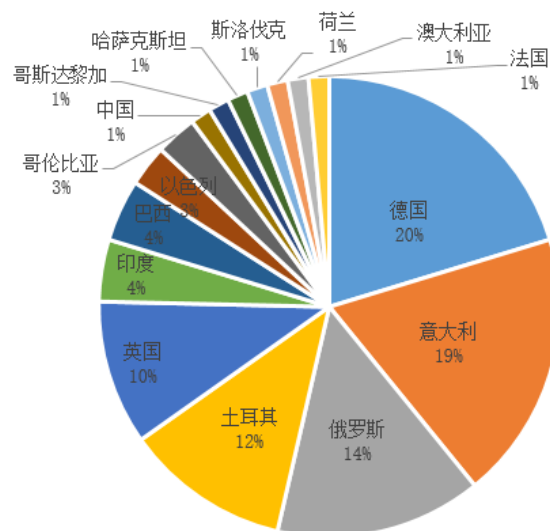


图 2 地诺孕素不良反应事件报告国家分布

Fig. 2 Country distribution of adverse reaction reports of dienogest

2.3 不良反应事件报告的患者及疾病信息

在首要怀疑的相关不良反应事件的患者中,地诺孕素报告女性占 97.1%;年龄主要分布在 18~42 岁(46.4%),其次为 44~54 岁(24.6%);用药途径主要为口服;给药剂量主要为 1 片/次,1 次/d。疾病分类来看,地诺孕素报告数的病种主要为避孕、月经管理、子宫内膜异位症、卵巢囊肿、子宫腺肌症等,见表 2。

表 2 不良反应报告的患者及疾病信息 (n = 69)

Table 2 Patients and disease information of adverse reactions reported (n = 69)

项目	分类	地诺孕素	占比/%
性别	男性	1	1.4
	女性	67	97.1
	不详	1	1.4
年龄/岁	<18	5	7.2
	18~42	32	46.4
	44~54	17	24.6
	不详	15	21.7
用药途径	口服	56	81.2
	羊膜腔内给药	1	1.4
	不详	12	17.4
给药剂量	1片/次, 1次/d	28	40.6
	2mg/次, 1次/d或不详	5	7.2
	6片, 1次给药	1	1.4
	不详	35	50.7
用药情况	地诺孕素	3	4.3
	地诺孕素和雌二醇	2	2.9
	地诺孕素和戊酸雌二醇	43	62.3
	地诺孕素和炔雌醇	21	30.4
疾病	避孕	23	33.3
	月经管理(月经过多、月经不规律、月经量大、痛经、无排卵周期、经前期综合征)	18	26.1
	子宫内膜异位症、卵巢囊肿、子宫腺肌症	5	7.2
	子宫出血、多囊卵巢	4	5.8
	痤疮、更年期综合征、故意自残	3	4.3
	不详	16	23.2

2.4 信号检测结果

2.4.1 不良反应发生频次 采用 ROR 法和 PRR 法进行计算并筛选,首要怀疑药物的不良反应事件筛选出 7 个阳性信号,其中属于药品不良反应的为肺栓塞、女性乳腺癌、深静脉血栓形成和视觉损害,按 PRR 值降序排列,见表 3。从所有与地诺孕素相关的不良反应报告(首要怀疑、次要怀疑、合并用药及相互作用)中筛选出 87 个阳性信号,主要表现为出血模式的改变(月经间期出血、月经量过少、异常撤退性出血等)、情绪障碍(混合性焦虑和抑郁

障碍、紧张、酣睡等)和凝血障碍(肺栓塞、静脉血栓和血栓性静脉炎等),此外信号较强的不良反应还有局灶性结节性增生、腮腺炎、骨炎、癫痫、肌痛和脑梗死。不良反应信号检测结果按照 PRR 值进行降序排列,列出地诺孕素排名前 50 位的不良反应信号,见表 4。

表 3 首要怀疑报告的地诺孕素相关不良反应风险信号强度分析筛选结果

Table 3 Results of signal intensity on the risk of adverse reactions related to dienogest in the primary suspected reports

排名	不良事件首选语	系统器官分类	报告数	PRR	χ^2	ROR (95% CI)
1	口服避孕药服药期间怀孕	妊娠期、产褥期及围产期状况	3	309.51	638.62	323.54 (101.61~1 030.17)
2	肺栓塞	呼吸系统、胸及纵隔疾病	9	27.68	206.49	31.68 (15.72~63.85)
3	女性乳腺癌	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	3	22.88	42.88	23.88 (7.51~75.94)
4	深静脉血栓形成	血管与淋巴管类疾病	4	17.41	46.70	18.42 (6.71~50.56)
5	视觉损害	眼器官疾病	3	8.42	12.96	8.75 (2.75~27.84)
6	产品用于未经批准的适应症	各类损伤、中毒及操作并发症	3	4.78	5.65	4.96 (1.56~15.76)
7	超说明书使用	各类损伤、中毒及操作并发症	8	3.83	14.48	4.20 (2.01~8.79)

表 4 报告数前 50 位的地诺孕素相关所有不良反应风险信号强度分析筛选结果

Table 4 Screening results of signal intensity on the risk of adverse reactions related to dienogest in the top 50 reports

排名	不良事件首选语	系统器官分类	报告数	PRR	χ^2	ROR (95% CI)
1	操作后肺栓塞	各类损伤、中毒及操作并发症	14	3 722.1	4 2373.2	3 856 (2 183.4~6 809.9)
2	小脑卒中	各类神经系统疾病	7	1 823.8	1 0275.7	1 856 (857.1~4 019)
3	混合性焦虑和抑郁障碍√	精神病类	3	1 260.7	2 500.4	1 270.1 (397.1~406 3)
4	斯蒂尔病	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	6	524.6	2 581.9	532.5 (235.9~1 202)
5	局灶性结节性增生	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	5	412.3	1 634.8	417.4 (171.6~1 015.3)
6	牙髓炎	感染及侵染类疾病	4	347.4	1 043	350.9 (130.2~945.6)
7	异常撤退性出血√	生殖系统及乳腺疾病	6	320.3	1 584.6	325.2 (144.5~731.7)
8	肺梗死	呼吸系统、胸及纵隔疾病	15	311.9	4 292	323.9 (192.8~544.2)
9	四肢静脉血栓形成	血管与淋巴管类疾病	10	278.7	2 469.7	285.7 (152~537)
10	口服避孕药服药期间怀孕	妊娠期、产褥期及围产期状况	13	231.2	2 730	238.9 (137.1~416.1)
11	血栓性静脉炎	血管与淋巴管类疾病	13	223	2 633	230.4 (132.3~401.3)
12	静脉栓塞	血管与淋巴管类疾病	12	214	2 316.8	220.5 (123.9~392.6)
13	腮腺炎	感染及侵染类疾病	4	210.1	631.4	212.2 (78.9~570.4)
14	子宫内膜异位症	生殖系统及乳腺疾病	11	160.9	1 582.4	165.4 (90.7~301.7)
15	月经间期出血√	生殖系统及乳腺疾病	3	125.7	255.6	126.6 (40.5~395.3)
16	激素水平异常	各类检查	10	123.6	1 091.6	126.7 (67.6~237.7)
17	骨炎	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	101.3	302.1	102.3 (38.1~274.4)
18	月经量过少√	生殖系统及乳腺疾病	5	99.7	393.3	100.9 (41.7~244.2)
19	心内血栓	心脏器官疾病	6	86	421.3	87.3 (38.9~195.7)
20	颞下颌关节综合征	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	79.9	236.9	80.7 (30.1~216.3)
21	静脉血栓形成	血管与淋巴管类疾病	5	74.2	290.9	75.1 (31.1~181.8)
22	子宫平滑肌瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	9	71.2	553.1	72.8 (37.5~141)
23	紧张√	精神病类	8	65.6	445.3	66.9 (33.2~134.8)
24	淋巴水肿	血管与淋巴管类疾病	6	59.6	288.8	60.4 (27~135.5)
25	脑膜瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	3	57.9	115.3	58.3 (18.7~181.7)
26	子宫出血√	生殖系统及乳腺疾病	4	52.7	154.1	53.2 (19.9~142.6)
27	乳糜泻√	胃肠系统疾病	8	46.4	311.1	47.3 (23.5~95.4)
28	伴随疾病恶化	全身性疾病及给药部位各种反应	5	44.9	172.5	45.4 (18.8~109.8)
29	月经出血过多√	生殖系统及乳腺疾病	19	44.7	767.9	46.9 (29.5~74.3)
30	自杀型抑郁√	精神病类	3	40.9	80.2	41.2 (13.2~128.4)
31	生殖器出血√	生殖系统及乳腺疾病	9	33.3	250.6	34.1 (17.6~66)
32	癫痫	各类神经系统疾病	15	29	378.4	30.1 (18~50.4)
33	肺栓塞	呼吸系统、胸及纵隔疾病	54	28.5	1 408.7	32.7 (24.6~43.6)

续表 4

排名	不良事件首选语	系统器官分类	报告数	PRR	χ^2	ROR (95% CI)
34	深静脉血栓形成	血管与淋巴管类疾病	34	25.4	773.1	27.6 (19.4~39.2)
35	肢体不适	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	12	24.3	245.6	25 (14.1~44.5)
36	闭经√	生殖系统及乳腺疾病	6	18.3	81.4	18.5 (8.3~41.5)
37	拔牙	各种手术及医疗操作	4	17.6	47.2	17.8 (6.6~47.7)
38	凝血障碍	血液及淋巴系统疾病	5	17.1	60.5	17.3 (7.2~41.8)
39	纤维肌痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	6	17.1	75.4	17.3 (7.7~38.8)
40	血栓形成	血管与淋巴管类疾病	27	16.9	390.3	18.1 (12.2~26.7)
41	月经量及次数均过多√	生殖系统及乳腺疾病	7	16.7	88.1	17 (8~35.8)
42	酣睡√	精神病类	5	16.4	57.8	16.6 (6.9~40.1)
43	胆囊切除术	各种手术及医疗操作	4	16.4	43.5	16.6 (6.2~44.4)
44	牙疼	胃肠系统疾病	4	14.3	37	14.4 (5.4~38.6)
45	耳痛	耳及迷路类疾病	4	13.6	34.8	13.7 (5.1~36.6)
46	内出血	血管与淋巴管类疾病	3	12	20.2	12 (3.9~37.5)
47	药疹	皮肤及皮下组织类疾病	3	11.5	19.3	11.6 (3.7~36.2)
48	复视	眼器官疾病	5	11.5	38	11.6 (4.8~28.1)
49	肌肉骨骼强直	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	15	10.8	123.9	11.2 (6.7~18.7)
50	脑梗死	各类神经系统疾病	5	10.8	35.1	10.9 (4.5~26.3)

√表示说明书中提示地诺孕素的不良反应

√ indicates adverse reactions to denorgestrel as indicated in the instructions

2.4.2 不良反应信号累及系统器官 对地诺孕素筛选出的不良反应风险信号所涉及的系统器官分类进行归纳总结,见表 5。不良反应风险信号累及系统器官共 20 个,涉及的信号数排名前 5 的系统器官分类是各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、生殖系统及乳腺疾病、血管与淋巴管类疾病、精神病类和全身性疾病及给药部位各种反应。报告数排名前 5 的系统器官分类是“血管与淋巴管类疾病”“呼吸系统、胸及纵隔疾病”“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病”“各类损伤、中毒及操作并发症”“全身性疾病及给药部位各种反应”。

3 讨论

药物警戒研究为药物在临床实践中的安全性评估提供了重要参考。美国食品药品监督管理局(FDA)第 921 条修正案要求 FDA 使用其不良反应数据库进行定期数据挖掘,以识别严重的或者新的潜在安全信号,自该项要求发布以来, FDA 以更新多个药品使用标签,并发布多个药品禁忌症和黑框警告^[16]。FAERS 是进行药物上市后监测的有用工具,其目标是通过收集和分析安全报告,改善公众健康^[17-18]。本研究基于 FAERS 数据库进行不良反应信号挖掘,首次分析了地诺孕素在真实世界不良反应事件,一定程度上弥补了国内外关于地诺孕素不良反应研究的不足。

本研究发现地诺孕素上报的为首要怀疑药物的不良反应个案报告 69 例,并且从 2010 年开始,该药不良反应报告数逐年升高,主要来自德国、意

表 5 地诺孕素的相关不良反应风险信号累及系统器官

Table 5 Comparison of systems/organs involved in adverse reactions signals of dienogest

系统器官分类	信号数	报告数	占比/%
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	12	99	11.41
生殖系统及乳腺疾病	9	70	8.06
血管与淋巴管类疾病	9	118	13.59
精神病类	8	38	4.38
全身性疾病及给药部位各种反应	7	89	10.25
各类损伤、中毒及操作并发症	6	99	11.41
胃肠系统疾病	5	36	4.15
各类神经系统疾病	4	37	4.26
感染及侵袭类疾病	4	51	5.88
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	3	17	1.96
各种手术及医疗操作	3	12	1.38
呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	113	13.02
皮肤及皮下组织类疾病	3	13	1.50
心脏器官疾病	3	14	1.61
各类检查	2	21	2.42
血液及淋巴系统疾病	2	12	1.38
耳及迷路类疾病	1	4	0.46
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	13	1.50
眼器官疾病	1	5	0.58
月经出血过多	1	7	0.81

大利,年龄主要分布在 18~42 岁。地诺孕素作为选择性较高的孕激素,连续应用时与孕酮受体结合,可抑制全身促性腺激素分泌^[7],治疗子宫内膜异位症的效果与左炔诺孕酮宫内释放系统相当,甚至更好^[19]。因此,分析地诺孕素报告数年度分布与子宫内膜异位症这一适应证获批后使用量增加密不可分。另外,本研究的主要年龄分布也印证了该病主

要困扰育龄期妇女。

本研究利用 ROR 法和 PRR 法对地诺孕素的不良反应进行分析, 2 种方法所得出的结果的一致性高。分别对所有与地诺孕素相关的不良反应以及首要怀疑地诺孕素的不良反应进行阳性信号筛选。从所有与地诺孕素相关的不良反应(首要怀疑、次要怀疑、合并用药及相互作用)中筛选出 87 个阳性信号, 主要表现为出血模式的改变、情绪障碍和凝血障碍, 其中出血模式改变和情绪障碍与药品说明书收录类似, 并有相应文献报道^[9], 证明了本研究的可靠性。研究中进一步发现说明书中尚未收录的不良反应, 临床实践中应予以关注。

首要怀疑的不良反应信号检测结果显示, 有肺栓塞(PRR 27.68、ROR 31.68)、女性乳腺癌(PRR 22.88、ROR 23.88)、深静脉血栓形成(PRR 17.41、ROR 18.42)和视觉损害(PRR 8.42、ROR 8.75)。首要怀疑地诺孕素的不良反应具有很强的提示意义, 肺栓塞、深静脉血栓形成被检测到, 而说明书中未提及。肺栓塞和深静脉血栓是静脉血栓栓塞(VTE)的 2 种临床表现, 其成因均为静脉血栓的形成, 而静脉血栓具有很高风险导致死亡、复发及后遗症^[20]。在首要怀疑报告中, 地诺孕素的合并用药主要有雌二醇、戊酸雌二醇和炔雌醇。1 项 Meta 分析显示, 口服避孕药可显著增加静脉血栓的发生率, 含有第 4 代孕激素的口服避孕药较其他种类而言, 有更高的致 VTE 风险^[21], 1 项最新的根据德国索赔数据进行的口服避孕药血栓风险分析研究中也得出了相似的结论^[22]。在所有与地诺孕素相关的不良反应报告(首要怀疑、次要怀疑、合并用药及相互作用)中, 也提示了多个与静脉血栓相关的阳性信号, 包括肺栓塞(PRR 3 722.1)、小脑卒中(PRR 1 823.8)、肺梗死(PRR 311.9)、四肢静脉血栓形成(PRR 278.7)、血栓性静脉炎(PRR 223)和心内血栓(PRR 86)等。因此这一不良反应亟需引起重视, 并在临床应用前进行充分的血栓栓塞风险评估。

此外所有与地诺孕素相关的不良反应还检测到信号较强却未在说明书中提及的不良反应, 如斯蒂尔病(PRR 524.6)、局灶性结节性增生(PRR 412.3)、牙髓炎(PRR 347.4)、腮腺炎(PRR 210.1)、骨炎(PRR 101.3)、淋巴水肿(PRR 59.6)、肌痛(PRR 17.1)和癫痫(PRR 15), 也应在后续临床研究及实践中予以观察及注意。

生殖系统及乳腺疾病、精神疾病、胃肠道疾病

及各类神经系统疾病是说明书提示的地诺孕素最常见的不良反应 SOC。1 项欧洲临床试验显示地诺孕素用于子宫内膜异位症最常见的不良事件是头痛、乳房不适、抑郁情绪和痤疮^[9]; 1 项前瞻性的队列研究也指出地诺孕素最常见的不良事件是异常子宫出血、体质量增加和头痛^[10]。这几类不良反应涉及的 SOC 均在本次研究中检测到, 并呈现出较高的信号数及较高的报告数, 以生殖系统及乳腺疾病为例, 涉及 9 个阳性信号, 70 例报告, 信号数位居第 2 名。而本次研究发现“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病”(信号数 12、报告数 99, 占比 11.41%, 信号数第 1 名)“血管与淋巴管类疾病”(信号数 9、报告数 118, 占比 13.59%, 报告数第 1 名)“呼吸系统、胸及纵隔疾病”(信号数 3、报告数 112, 占比 13.02%, 报告数第 2 名)这 3 个未在说明书中引起充分重视, 其中“血管及淋巴管类疾病”甚至未在说明书中提及。

本研究存在一定的局限性, FAERS 数据库属自发呈报系统, 不良反应事件或用药错误事件上报质量受多种因素影响, 且 ROR 及 PRR 法检测出的不良反应信号只能表明药物与不良事件之间有统计学关联, 而非必然的因果关系, 因此本研究所得结论需要更多的临床试验及临床实践加以验证。

4 结论

地诺孕素作为治疗子宫内膜异位症的新型药物, 显示出良好的临床疗效, 但因为子宫内膜异位症需要长期服药的疾病特点, 该药的安全性备受关注。本研究基于美国 FAERS 数据库, 利用比例失衡法对地诺孕素上市后的不良反应进行挖掘分析, 所得到的结果与其说明书基本一致, 如出血模式的改变(异常撤退性出血、月经间期出血、月经量过少、子宫出血等)、情绪障碍(紧张、混合性焦虑和抑郁障碍、自杀性抑郁)。本研究还发现了一些新的不良反应信号, 如肺栓塞、深静脉血栓、视觉损害。血栓栓塞风险高的患者谨慎使用该药。本研究弥补了地诺孕素上市前临床研究少, 上市后真实世界数据缺乏的不足, 为临床合理用药提供参考, 保证患者用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Peiris A N, Chaljub E, Medlock D. Endometriosis [J]. JAMA, 2018, 320(24): 2608.
- [2] Taylor H S, Kotlyar A M, Flores V A, et al. Endometriosis

- is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations [J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 839-852.
- [3] de Carvalho França P R, Lontra A C P, Fernandes P D. Endometriosis: A disease with few direct treatment options [J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 4034.
- [4] Martone S, Tro à L, Marcolongo P, et al. Role of medical treatment of endometriosis [J]. *Minerva Obstet Gynecol*, 2021, 73(3): 304-316.
- [5] Agarwal S, Fraser M A, Chen I, et al. Dienogest for the treatment of deep endometriosis: Case report and literature review [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(2): 309-313.
- [6] Vianne. Summary of product characteristics. Pymble (NSW): Bayer Australia. [EB/OL]. (2016-09-21). [2023-02-13]. <https://resources.bayer.com.au/resources/uploads/PI/file10142.pdf>
- [7] Murji A, Biberoglu K, Leng J, et al. Use of dienogest in endometriosis: A narrative literature review and expert commentary [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(5): 895-907.
- [8] 汪期明, 傅雪雯, 朱珏. 地诺孕素治疗子宫腺肌病疗效分析及安全性评估 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(1): 105-107.
- [9] Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program [J]. *Int J Womens Health*, 2015, 7: 393-401.
- [10] Cho B, Roh J W, Park J, et al. Safety and effectiveness of dienogest (Vianne®) for treatment of endometriosis: A large prospective cohort study [J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(3): 905-915.
- [11] 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.
- [12] Evans S J, Waller P C, Dacis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.
- [13] 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(5): 294-298.
- [14] van Puijenbroek E P, Bate A, Leufkens H G M, et al. A comparison of measure of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reaction [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10.
- [15] Tieu C, Breder C D. A critical evaluation of safety signal analysis using algorithmic standardised MedDRA queries [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(12): 1375-1385.
- [16] Beninger P, Murray M. Review of FDA amendments act section 921 experience in posting data-mining results from the FAERS database [J]. *Clin Ther*, 2021, 43(2): 380-395.
- [17] Patel N M, Stottlemeyer B A, Gray M P, et al. A pharmacovigilance study of adverse drug reactions reported for cardiovascular disease medications approved between 2012 and 2017 in the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS) database [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(2): 309-322.
- [18] 舒亚民, 丁玉峰, 张琪琳, 等. 基于 FAERS 数据库的奥曲肽不良反应信号挖掘与分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2705-2710.
- [19] Yang S, Liu Y, Wen J, et al. Clinical efficacy of dienogest versus levonorgestrel-releasing intrauterine system for adenomyosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1995472.
- [20] Wenger N, Sebastian T, Engelberger R P, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different [J]. *Thromb Res*, 2021, 206: 88-98.
- [21] 郑荣荣, 袁为标, 周蓉, 等. 口服避孕药增加静脉血栓发病率的 Meta 分析 [J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(10): 774-780.
- [22] Schink T, Princk C, Braitmaier M, et al. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: A nested case-control analysis using German claims data [J]. *BJOG*, 2022, 129(13): 2107-2116.

[责任编辑 高源]