基于 FAERS 数据库的地诺孕素不良事件信号挖掘

李轶凡，王安妮，冯　欣*
（首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部，北京 100026）

摘要：目的 挖掘美国 FDA 不良事件报告系统数据库（the FDA adverse event reporting system，FAERS）中地诺孕素上市后安全警戒信号，为临床安全用药提供参考。**方法** 采用比例失衡分析法中的报告比值比法，检索 FAERS 数据库 2004 年 1 季度至 2022 年 1 季度收录的地诺孕素相关报告挖掘不良事件信号。利用国际医学用语词典术语集进行汉化及分析查询。**结果** 以地诺孕素为首要怀疑药品的不良事件报告数共检测出 790 例报告，66 个信号。安全信号表现为操作后肺栓塞、小脑卒中、混合性焦虑和抑郁障碍以及斯蒂尔病和静脉栓塞等。主要累及血管与淋巴管类疾病、呼吸系统、胸及纵隔疾病、各类损伤、中毒及操作并发症等系统器官。**结论** 利用挖掘 FAERS 数据库可较全面深入地分析研究地诺孕素上市后的不良事件，为临床安全合理用药提供依据。临床应用地诺孕素时，应密切关注该药的血管与淋巴管类疾病，尽早采取干预措施，保证患者安全、有效用药。

关键词：地诺孕素；不良事件报告；美国 FDA 不良事件报告系统数据库；数据挖掘
中图分类号：R984　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）02-0128-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.004

Mining of dienogest adverse event signal based on FAERS database

LI Yifan, WANG Anni, FENG Xin*
(*Department of Pharmaceutical Affairs, Beijing Maternity Hospital/Beijing Maternal and Child Health Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the safety warning signals of dienogest in the FDA adverse event reporting system（FAERS） and to provide reference for clinical safe drug use. ***Methods*** The reports related to dienogest collected from the FAERS database from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2022 were searched for adverse event signals by using the reporting odds ratio method in disproportionality analysis. The term set of the International Dictionary of Medical Terms was used for sinicization and analysis. ***Results*** The number of adverse event reports with dienogest as the primary suspect drug was 790 reports with 66 signals. The safety signals were pulmonary embolism after operation, cerebellar stroke, mixed anxiety and depression disorder, Steele's disease and venous embolism. It mainly involves vascular and lymphatic diseases, respiratory system, chest and mediastinal diseases, various injuries, poisoning and operational complications. ***Conclusion*** The FAERS database can be used to comprehensively analyze and study the adverse events of dienogest after marketing, and provide a basis for safe and rational clinical drug use. When using dienogest in clinic, we should pay close attention to the vascular and lymphatic diseases of the drug, and take intervention measures as soon as possible to ensure the safe and effective use of the drug.

Key words: dienogest; adverse drug event; US food and drug administration adverse event reporting system; data mining

收稿时间：2023-09-04
作者简介：李轶凡，主管药师，研究方向：医院药学。
通信作者：冯欣，主任药师，研究方向：医院药学。
基金项目：北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助（ZYLX202119）；北京市自然科学基金（7244462）；北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划（QMS20221408）

地诺孕素是一种具有高选择性孕酮活性的孕激素[1]，其血浆半衰期相对较短，对子宫内膜有强烈的孕激素效应，口服生物利用度高[2]，抗雄激素活性以及相对适度地抑制促性激素分泌等优点[3]。地诺孕素能有效缓解子宫内膜异位症疼痛，且耐受性好，可作为复杂的难治性子宫内膜异位症疼痛患者长期治疗的选择之一[4—5]。澳大利亚治疗商品管理局（Therapeutic Goods Administration，TGA）于 2016 年 12 月发布安全通报，警告含有该成分药物有动静脉血栓栓塞风险[6—7]。通过对信号的挖掘评估可识别出未能在上市前发现的未知或未充分了解的药品不良反应。本研究旨在基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库（the FDA adverse event reporting system，FAERS）数据库中有关报告数据，利用比例失衡法挖掘、监测地诺孕素的不良反应信号，通过分析比对为地诺孕素的临床安全应用提供更多客观资料。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据提取采用 OpenVigil 站点，该分析站点通过对接应用程序接口直接提取 FAERS 数据库（https://openvigil.sourceforge.net/）中结构化的不良事件报告信息，数据提取效率高且准确[8]。通过 OpenVigil 中药品名称检索项，确定检索词为“Dienogest”“Visanne”“Qlaira”，应用 OpenVigil 2.1 访问 FAERS 数据库，提取 FAERS 数据库 2004 年 1 季度至 2022 年 1 季度数据，药品不良事件（adverse drug events，ADE）根据《国际医学用语词典》（medical fictionary for regulatory activities，MedDRA）中的“首选术语”（preferred term，PT）编码[9]。通过应用 MedDRA 24.0 版本，将提取的 PT 数据映射到相应的“系统器官分类”（system organ class，SOC），进行信号检测。纳入标准：对地诺孕素为首要怀疑药物。排除标准：①报告重复或名称不确定。②产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作和社会环境等与药物无关的信号。

1.2 统计学分析

比例失衡分析法通过四格表法比较暴露人群与非暴露人群的观察频率比，分析药物与 ADE 相关程度[10]。当数据库中，目标 ADE 出现频率高于整个数据库背景频率的判断标准，则称为失衡，提示目标药物与可疑 ADE 存在统计学关联并非偶然因素导致。当“关联”的计算数值达到设定的判断标准，则代表出现了一个信号。当计算出来的信号值越强则被认为目标药物与目标 ADE 的相关性越大[11]。ADE 信号检测采用报告比值法（reporting odds ration，ROR），双侧检验 95% 置信区间（confidence interval，CI）下线＞ 1 提示为关联信号[12]。算法详见表 1、2。统计分析采用 Microsoft Excel 2016 软件完成。

表1 ADE四格表

Table 1 Four-grid table of ADE

	目标ADE	其他ADE
目标药物	a	b
其他药物	c	d

表 2 比例失衡分析法计算公式

Table 2 Calculation formula of disproportionality analysis

检测方法	计算公式	判断标准
ROR	$ROR=\frac{(a/c)}{(b/d)}=\frac{ad}{bc}$	a≥3 95%CI 下限＞1
	$SE(lnROR)=\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}$	
	$95\%CI=e^{ln(ROR)\pm1.96\sqrt{(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d})}}$	

2 结果

2.1 ADE 风险信号分析结果

共收录 ADE 报告 11 312 266 例，筛选后为 368 例。年龄中位数为 35 岁，其中 38 岁患者报告占总报告的 25.71%，单独使用地诺孕素一种药物的报告仅占总报告数的 7.84%，平均合并用药数量为 4 种。使用 MedDRA 对风险信号进行分类，最终获得 17 个 SOC 分类，共 66 个信号，PT 例数共计 790 例，详见表 3。

表 3 地诺孕素风险信号累及器官分布情况
Table 3 Distribution of risk signals from dienogest system organ class

SOC分类	信号数	ADE/例	占比/%
血管与淋巴管类疾病	9	129	16.33
呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	108	13.67
各类损伤、中毒及操作并发症	6	105	13.29
全身性疾病及给药部位各种反应	6	86	10.89
生殖系统及乳腺疾病	9	78	9.87
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	6	69	8.73
感染及侵染类疾病	3	41	5.19
各类神经系统疾病	3	35	4.43
精神病类	5	28	3.54
各类检查	2	23	2.91
胃肠系统疾病	1	17	2.15
血液及淋巴系统疾病	3	15	1.90
皮肤及皮下组织类疾病	3	14	1.77
心脏器官疾病	3	13	1.65
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	13	1.65
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	2	12	1.52
各种手术及医疗操作	1	4	0.51

注：一份 ADE 报告可能包换多个 PT

Note: a single ADE report may include multiple PTs

2.2 地诺孕素 ADE 风险信号强度及 PT

地诺孕素发生率前 10 位的 PT：肺栓塞 54 例、产品用于未经批准的适应证 2 244 例、深静脉血栓形成 42 例、呼吸困难 41 例、感染性肺炎 34 例、药物相互作用 30 例、胸痛 25 例、子宫不规则出血 24 例、血栓形成 24 例以及肌肉骨骼强直 23 例。以 PT 的 ROR 值进行排序，选取强度排序前 20 的 ADE，见表 4。

3 讨论

地诺孕素是一种选择性黄体激素类药物，能有效地稳定子宫内膜组织。虽有研究证实地诺孕素的有效性及安全性，但还是有其局限性，需要更多研究验证地诺孕素的安全性，从而更好地指导临床用药。现有临床研究中，使用地诺孕素治疗期间较常见的 ADE 依次为头疼（9.0%）、胸部不适（5.4%）、情绪低落（5.1%）和痤疮（5.1%）等[13]。说明书中提及的不良反应包括心血管系统、代谢 / 内分泌系统以及呼吸系统等在本次研究中均有信号检出，映证了本研究结果的可靠性。目前研究表明，地诺孕素可有效缓解子宫肌腺症的疼痛症状[14]，但对于子宫肌腺症患者长期用药安全性等方面的报道不多。本研究采用 ROR 检测风险信号，ROR 值越大则表示该 ADE 信号强度越大，即目标 ADE 与目标药物关联性越强。Osuga 等[15] 的多中心临床研究提示，使用地诺孕素的主要不良反应为子宫出血（96.9%）、鼻咽炎（46.2%）以及潮热（8.5%）。考虑到子宫肌腺症患者更易发生严重子宫出血，因此建立子宫肌腺症患者使用地诺孕素的禁忌标准非常重要。目前有研究认为，不支持在有严重生殖器出血或贫血危险因素的患者中使用地诺孕素[16]。故合理使用地诺孕素，减少药物导致的不良反应，是目前临床上应重视的问题。

地诺孕素可中度抑制下丘脑 - 垂体 - 性腺轴，同时抑制排卵，减少内源性雌二醇，对雌激素的抑制程度较轻，长期治疗后，会形成一种低雌激素、高孕激素的内分泌环境，使患者的雌激素水平处在治疗窗期，进而降低潮热和骨密度的发生风险。有学者认为地诺孕素不会导致心血管疾病的两大高危因子，即凝血和血脂代谢异常，且也不是血栓形成的高危因子[17]，这与本研究结果相似。除此之外，本研究结果显示，单独使用地诺孕素一种药物的报告仅占总报告数的 7.84%，不排除在多种药物合用情况下增加地诺孕素相关 ADE 的发生率，同时警示医务工作者在开具地诺孕素处方时务必了解禁忌证，并考虑女性个人的血栓栓塞风险因素，包括吸烟、肥胖、年龄增长、偏头痛和静脉血栓栓塞症家族史。

FAERS 常被用于 ADE 信号挖掘研究[18]。因其自发呈报特点，ADE 或用药错误事件能否上报受多种因素影响，例如产品的上市时间以及公众对 ADE 及用药错误的知晓程度。FAERS 的数据可能存在漏报、信息不完整以及报告数据质量不一等问题，报告者大部分来源于欧美国家，亚洲人种的 ADE 数

表 4 地诺孕素 ADE 的风险信号强度（前 20）

Table 4 The risk signal intensity of denogestrin ADE (top 20)

不良事件名	ADE报告数/例	ROR	95%CI下限	95%CI上限
操作后肺栓塞	12	3 404.430	1 860.303	6 230.245
小脑卒中	7	2 333.430	1 075.239	5 063.896
混合性焦虑和抑郁障碍	3	1 603.000	499.998	5 139.246
斯蒂尔病	6	585.890	259.551	1 322.539
静脉栓塞	19	397.258	249.679	632.066
局灶性结节性增生	5	393.449	161.890	956.218
异常撤退性出血	6	317.225	141.009	713.657
四肢静脉血栓形成	10	283.867	151.012	533.601
肺梗死	13	232.420	133.371	405.031
血栓性静脉炎	13	212.939	122.212	371.021
激素水平异常	14	180.203	105.483	307.853
子宫内膜异位症	12	174.076	97.779	309.908
月经量过少	7	158.238	74.760	334.925
静脉血栓形成	5	74.182	30.659	179.489
心内血栓	5	71.231	29.441	172.340
紧张	8	69.863	34.645	140.881
子宫不规则出血	24	65.164	43.066	98.603
淋巴水肿	6	58.998	26.311	132.294
子宫平滑肌瘤	7	50.486	23.882	106.724
肢体不适	20	44.998	28.664	70.641

据较少，再者 ADE 在不同人群中的发生率可能存在一定偏差，故本研究结果是否适用于国内尚待验证。除此之外 FDA 不要求证明 ADE 与药品之间的因果关系，并且报告中通常不包括评估 ADE 的细节信息。虽比例失衡法计算得到的信号值代表目标药物与目标 ADE 在统计学上存在一定的相关性，但并不能明确在生物学上其具有因果关系[18]。故还需进一步评估其关联性。

4 结论

综上所述，本研究通过对自发上报数据库进行信号挖掘，更能反映出药品上市后的安全性，采用 FAERS 数据库进行分析，可有效弥补临床试验样本量少、观察时间短等缺陷，获得真实世界下的结果，SOC 和关联性分析能为临床用药提供参考。

参考文献：

[1] Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest[J]. Maturitas, 2012, 71(4): 337-344.

[2] Bińkowska M, Woroń J. Progestogens in menopausal hormone therapy[J]. Prz Menopauzalny, 2015, 14(2): 134-143.

[3] Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, *et al*. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 108(1): 21-25.

[4] Cho B, Roh JW, Park J, *et al*. Safety and effectiveness of dienogest (Visanne®) for treatment of Endometriosis: a large prospective cohort study[J]. Reprod Sci, 2020, 27(3): 905-915.

[5] 徐冰, 李华军, 贾婉璐, 等. 地诺孕素用于难治性子宫内膜异位症疼痛的临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(3): 178-184.

[6] TGA. Update-Dienogest and risk of venous thromboembolism[EB/OL]. (2021-06-23)[2023-07-25]. https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/update-dienogest-and-risk-venous-thromboembolism.

[7] 施雯慧, 巴磊, 周健, 等. 欧盟、美国和日本的药物警戒信号管理体系比较研究[J]. 中国药房, 2021, 32(4): 406-412.

[8] Bohm R, Hocker J, Cascorbi I, *et al*. OpenVigil – free eyeballs on AERS pharmacovigilance data[J]. Nat Biotechnol, 2012, 30(2): 137-138.

[9] Tieu C, Breder CD. A critical evaluation of safety signal analysis using algodtllmic standardised MedDRA queries[J]. Drug Saf, 2018, 41(12): 1375-1385.

[10] Seabroke S, Candore G, Juhlin K, *et al*. Performance of stratified and subgrouped disproportionality analyses in spontaneous databases[J]. Drug Saf, 2016, 39(4): 355-364.

[11] 陈琪莹, 李毅敏, 陈文发. 基于FAERS对沙库巴曲缬沙坦不良反应的分析研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3): 264-268.

[12] 兰茜, 王胜锋, 翟所迪, 等. 采用报告比值比法挖掘非甾体抗炎药相关肝损伤信号[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(3): 143-146.

[13] Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, *et al*. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 108(1): 21-25.

[14] 周维维. 高剂量地诺孕素治疗子宫内膜异位症的疗效及安全性评价[J]. 山东医药, 2013, 53(44): 66-68.

[15] Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(9): 1441-1448.

[16] 邓惠文, 曹丽, 苏园园. 地诺孕素对子宫腺肌病疗效的临床研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(3): 329-331.

[17] 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.

[18] 杨洋, 祝伟伟, 李康琪, 等. 基于FAERS数据库雷珠单抗注射液不良反应信号挖掘[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(12): 1244-1248.

[19] 蒋王艳, 刘少华, 郭洁茹, 等. 基于美国FAERS数据库的司美格鲁肽不良事件信号挖掘[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(3): 167-172.

(编辑：沈佳婕)

(上接第118页)

[40] Dore M, Filoche S, Danielson K, *et al*. Characterisation of levonorgestrel-resistant endometrial cancer cells[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 7871-7884.

[41] Peng H, Jiang J, Li X. Endometrial cancer following levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion in young women with atypical hyperplasia: two case reports and literature review[J]. Reprod Sci, 2022, 29(11): 3278-3284.

[42] Wang L, Lyu Q, Wu P, *et al*. RNA-seq and ATAC-seq analysis of CD163 $^{+}$ macrophage-induced progestin-insensitive endometrial cancer cells[J]. Cancer Med, 2023, 12(5): 5964-5978.

[43] Yunokawa M, Yoshida H, Watanabe R, *et al*. Allred score is a promising predictor of prognosis and medroxyprogesterone acetate efficacy in patients with endometrial cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(1): 127-134.

[44] Xu Y, Hu J, Lyu Q, *et al*. Endometrium-derived mesenchymal stem cells suppress progression of endometrial cancer via the DKK1-Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 159.

[45] Zhang Z, Zhang M, Zhou J, *et al*. Genome-wide CRISPR screening reveals ADCK3 as a key regulator in sensitizing endometrial carcinoma cells to MPA therapy[J]. Br J Cancer, 2023, 129(4): 601-611.

[46] Garzon S, Uccella S, Zorzato P C, *et al*. Fertility-sparing management for endometrial cancer: review of the literature[J]. Minerva Med, 2021, 112(1): 55-69.

(编辑：刘玲玲)