

基于 FAERS 数据库的艾曲泊帕相关药品不良事件的分析研究[△]

闫阔^{1*}, 成晓玲², 张楠^{1#}, 杨慧鹃¹, 陆红柳¹, 杨啸白¹, 夏文斌¹ (1. 北京市垂杨柳医院药剂科, 北京 100022; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045)

中图分类号 R969.3;R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1264-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.023



摘要 目的:挖掘和分析艾曲泊帕相关药品不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。方法:应用比值失衡法中的报告比值比法(ROR)和比例报告比值法(PRR),借助在线药物警戒工具 OpenVigil,对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中2008年第1季度至2022年第3季度共59个季度的艾曲泊帕相关ADE进行数据挖掘及分析。结果:在FAERS数据库中收集到艾曲泊帕相关ADE报告8 858份,发现阳性信号共216个。其中,骨髓网状纤维化、网硬蛋白升高、骨髓纤维化、出血、血小板增多症等相关性较高。ADE涉及系统器官分类共22个,主要为各类检查、血管与淋巴管类疾病、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)等。发现了如免疫反应降低、新型冠状病毒感染、肝脏感染、脓毒症、血铁升高、发育不全、眼睛颜色变化、黄疸、听觉减退等多个新的ADE。结论:基于FAERS数据库可对艾曲泊帕上市后的ADE进行全面挖掘分析,其结果能为临床安全用药提供参考。

关键词 艾曲泊帕;药品不良事件;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;信号挖掘

Analysis of Adverse Drug Events of Eltrombopag Based on FAERS Database[△]

YAN Kuo¹, CHENG Xiaoling², ZHANG Nan¹, YANG Huijuan¹, LU Hongliu¹, YANG Xiaobai¹, XIA Wenbin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore and analyze the signal of eltrombopag-related adverse drug events (ADE), so as to provide reference for clinical safe drug use. **METHODS:** Reporting ratio method (ROR) and Ratio reporting ratio method (PRR) in measures of dis-proportionality was used, online pharmacovigilance tool OpenVigil was adopted, data mining and analysis were performed for 59 quarters (from the first quarter of 2008 to the third quarter of 2022) of eltrombopag-related ADE in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. **RESULTS:** A total of 8 858 ADE reports were collected from the FAERS database, and 216 positive signals were found. Among them, bone marrow reticulofibrosis, elevated reticulin, myelofibrosis, hemorrhage and thrombocytopenia were highly correlated. ADE involved a total of 22 system organ classifications, mainly for various examinations, vascular and lymphatic diseases, malignant and tumors of undetermined nature (including cystic and polypoid). Several new ADE were identified, such as decreased immune response, COVID-19, liver infection, sepsis, elevated blood iron, hypoplasia, eye color change, jaundice and hearing loss. **CONCLUSIONS:** Based on FAERS database, the ADE after marketing of eltrombopag can be comprehensively mined and analyzed, and the results can provide reference for clinical safety of drug use.

KEYWORDS Eltrombopag; Adverse drug events; FDA Adverse Event Reporting System; Signal mining

艾曲泊帕作为一种口服小分子非肽类血小板生成素受体

激动剂,于2008年11月在美国上市,获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)、慢病丙型肝炎所致血小板减少、重度再生障碍性贫血^[1]。艾曲泊帕于2018年1月在我国上市,批准适应证为成人、12岁及以上儿童慢性ITP^[2]。该药于2020年正式进入国家医保目录;2022年扩展适应人群至6~11岁儿童^[3];2023年扩展适应证至重型再生障碍性贫血^[4]。随着艾

[△] 基金项目:首都临床特色应用研究项目(No. Z181100001718125);首都卫生发展科研专项项目(No. 首发2022-2Z-2099)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: yankuo581@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。E-mail: zhang_nan123@126.com

曲泊帕的广泛使用,其药品不良事件(adverse drug event, ADE)报告也逐渐增多。本研究基于美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库,对相应数据进行收集和挖掘,分析艾曲泊帕可疑的ADE信号,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究所用数据来源于FAERS数据库,该数据库是药品上市后安全性监测的重要工具^[5]。利用OpenVigil 2.1在线药物警戒工具进行数据提取与查询。本研究数据提取的时间范围为2008年1月至2022年9月,限定目标药物检索名称为药物通用名“eltrombopag”及商品名“revolade”,采用《ICH国际医学用语词典》(MedDRA)的首选语(PT)作为ADE进行检索,得到2008年第1季度至2022年第3季度共59个季度的相关数据。

1.2 数据处理

按首要怀疑药品进行筛选,根据FDA建议的方法,当CASE-ID相同时,选择最新的上报数据,按此原则删除重复项^[6]。提取患者年龄、性别、适应证、药品使用信息、ADE、结局、报告日期、报告国家/地区等信息。利用MedDRA对PT和系统器官分类(system organ class, SOC)进行映射分析,本研究使用的中、英文版本均为MedDRA 25.1。

1.3 数据挖掘

本研究采用比例失衡法对艾曲泊帕的ADE进行信号挖掘,该方法是目前ADE监测工作中广泛使用的方法。基于比例失衡四格表(见表1),比较目标药物及目标事件的发生频率与背景频率的差异。表1中,D、d表示药物暴露有、无发生,E、e表示ADE有、无发生。为确保所得信号的准确性,本研究

采用比例失衡法中的报告优势比(ROR)、比例报告比(PRR)同时检测信号,以减少假阳性信号的数量,提高结果的可靠性。计算公式: $ROR = (DE/De)/(dE/de)$, $ROR\ 95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 * \sqrt{(1/DE+1/De+1/dE+1/de)}}$; $PRR = (DE/D)/(dE/d)$, $PRR\ 95\%CI = e^{\ln PRR \pm 1.96 * \sqrt{De/(DE * D)+de/(dE * d)}}$ 。生成阳性信号阈值,ROR方法:ADE报告例数 ≥ 3 例、 $ROR \geq 2$ 、 $ROR\ 95\%CI$ 的下限 >1 ; PRR方法:ADE报告例数 ≥ 3 例、 $PRR \geq 2$ 、 $PRR\ 95\%CI$ 的下限 >1 。同时满足上述条件提示药物与ADE具有统计学关联,且信号数值越大表示信号越强,即目标药物与目标ADE之间的联系越强^[7-8]。

表1 比例失衡法四格表

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	DE	De	DE+De
其他药物	dE	de	dE+de
合计	DE+dE	De+de	DE+De+dE+de

2 结果

2.1 ADE上报基本情况

本研究提取FAERS数据库2008年第1季度至2022年第3季度ADE报告共9 802 270份。按首要怀疑药物进行筛选,去重后得到艾曲泊帕的ADE报告8 858份。其中,女性患者所占比例(49.83%)高于男性关注(41.39%);年龄主要分布于 $>40 \sim 65$ 岁(占14.71%)和 >65 岁(占19.29%),但由于该数据库中年龄信息缺失5 192份(占58.61%),故年龄分布情况仍需进一步研究;报告年份主要集中于2018—2022年(占70.06%),且整体呈逐年递增趋势;上报国家以美国为主(占45.80%);适应证主要为血小板减少症(占49.24%),见表2。

表2 艾曲泊帕相关ADE报告的基本情况($n=8\ 858$)

Tab 2 Basic information of eltrombopag-related ADE reports ($n=8\ 858$)

项目	性别			年龄/岁				报告年份			
	女性	男性	缺失	<18	18~40	>40~65	>65	缺失	2008—2012年	2013—2017年	2018—2022年
病例数	4 414	3 666	778	211	443	1 303	1 709	5 192	986	1 666	6 206
占比/%	49.83	41.39	8.78	2.38	5.00	14.71	19.29	58.61	11.13	18.81	70.06
项目	报告国家				适应证						
	美国	日本	印度	其他	缺失	血小板减少症	再生障碍性贫血	其他	缺失		
病例数	4 057	630	205	1 757	2 209	4 362	973	655	2 868		
占比/%	45.80	7.11	2.31	19.84	24.94	49.24	10.98	7.39	32.38		

2.2 ADE信号挖掘结果

对以艾曲泊帕为首要怀疑药物的ADE进行筛选,合并重复PT、删去与适应证相关及明显错误的PT,得到PT总数为2 211个,经ROR法、PRR法筛选最终得到阳性信号216个。按照ADE信号强度($ROR\ 95\%CI$ 的下限)对前50位PT进行排序,结果见表3。相关性较高的阳性信号主要为骨髓网状纤维化、网硬蛋白升高、血小板计数升高等。

依据MedDRA对阳性PT进行系统、器官分类,挖掘到艾曲泊帕相关ADE共涉及22个SOC,信号数排序居前三位的SOC为各类检查(47个信号),血管与淋巴管类疾病(21个信号),良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)(19个信号);ADE报告数排序居前三位的SOC为各类检查

(1 360份),血管与淋巴管类疾病(647份),各类损伤、中毒及操作并发症(457份),见表4。

挖掘出未列入药品说明书的ADE有免疫反应降低、新型冠状病毒感染(COVID-19)、肝脏感染、脓毒症、血铁升高、发育不全、眼睛颜色变化、眼黄疸和听觉减退等;未列入药品说明书的SOC有免疫系统疾病、精神病类、各种先天性家族性遗传性疾病,见表3—4。

3 讨论

本研究采用ROR和PRR 2种方法进行数据挖掘,减少了单一计算方法导致的结果偏倚。挖掘出艾曲泊帕相关ADE信号有血小板计数升高、血栓形成、肝脏毒性、骨髓纤维化、白内障、皮肤变色等方面。挖掘结果与药品说明书记录的ADE大

表3 信号强度排序前50位的艾曲泊帕相关 ADE

Tab 3 Top 50 eltrombopag-related ADE ranked by signal intensity

序号	PT	ROR 95%CI 的下限	ADE 报告 数/份	PRR	序号	PT	ROR 95%CI 的下限	ADE 报告 数/份	PRR
1	骨髓网状纤维化	188.81	30	281.09	26	恶性血液疾病	10.69	30	15.29
2	网硬蛋白升高	146.35	6	368.53	27	结石*	8.86	3	27.87
3	血小板计数升高	108.55	453	113.78	28	慢性髓单核细胞白血病	8.61	5	20.86
4	血小板计数异常	57.15	145	66.58	29	黏膜出血	8.23	7	17.35
5	成白红细胞性贫血	54.29	3	184.27	30	细胞遗传异常*	8.17	9	15.77
6	阵发性夜间血红蛋白尿	52.19	10	99.60	31	大颗粒淋巴细胞增多症	7.71	3	24.21
7	骨髓纤维化	48.78	74	61.19	32	伊文氏综合征	7.39	3	23.19
8	克隆进化	36.12	4	100.51	33	血铁升高*	7.23	9	13.94
9	瘀点	32.82	126	38.71	34	肠系膜静脉曲张形成	7.21	6	16.14
10	母细胞增生	32.72	3	106.99	35	铁超负荷*	7.08	6	15.83
11	肝脏感染*	28.36	19	44.79	36	急性髓系白血病	6.95	53	9.06
12	血小板增多症	25.57	47	34.03	37	骨髓增殖性肿瘤	6.77	5	16.36
13	有核红细胞	24.48	3	78.97	38	免疫反应降低*	6.74	29	9.69
14	骨髓穿刺异常	22.43	3	72.10	39	血非结合胆红素升高	6.54	4	17.55
15	巨核细胞增加	19.92	3	63.79	40	平均血小板体积升高*	6.50	3	20.35
16	药物与食品相互作用	18.03	27	26.35	41	骨梗死	6.23	3	19.51
17	原始血细胞计数增加	16.82	12	29.81	42	动脉血栓形成	6.22	9	11.99
18	眼睛颜色变化*	15.24	11	27.70	43	血栓性静脉炎	6.01	12	10.61
19	抗磷脂综合征*	13.96	13	24.16	44	脑血栓形成	5.74	11	10.39
20	口腔出血	13.91	44	18.66	45	眼黄痘*	5.71	15	9.48
21	骨髓活检异常	13.14	5	31.95	46	大脑梗死	5.67	68	7.16
22	牙龈出血	12.92	72	16.19	47	血红蛋白降低	5.29	195	5.99
23	门静脉血栓形成	12.63	23	19.03	48	栓塞	5.15	23	7.74
24	伴随疾病恶化	11.81	51	15.50	49	单核细胞计数升高	4.99	9	9.16
25	骨髓移植排斥*	10.73	3	33.85	50	慢性淋巴细胞性白血病	4.96	14	8.39

注：“*”表示艾曲泊帕的药品说明书中未有记录。

Note: “*” indicates records that are not included in the drug instructions of eltrombopag.

表4 艾曲泊帕相关 ADE 信号涉及 SOC 分布

Tab 4 Distribution of SOC by eltrombopag-related ADE signal

SOC	有信号的 PT(报告数排序居前5位)	信号数/个	ADE 报告数/份
各类检查	血小板计数升高、血红蛋白降低、血小板计数异常、肝酶升高、白细胞计数升高	47	1 360
血管与淋巴管类疾病	出血、血栓形成、深静脉血栓形成、水肿、苍白	21	647
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	骨髓纤维化、急性髓性系白血病、恶性血液疾病、淋巴瘤、白血病	19	283
血液及淋巴系统疾病	血小板增多症、全血细胞减少症*、骨髓网状纤维化、骨髓功能衰竭*、脾肿大*	17	277
感染及侵袭类疾病	COVID-19*、脓毒症*、病毒感染、肝脏感染*、肾脏感染*	14	436
肝胆系统疾病	肝脏疾病、肝功能异常、黄疸*、肝衰竭、肝炎	12	335
各类神经系统疾病	大脑梗死、大脑出血、痴呆*、颅内出血、脑静脉血栓形成	12	200
胃肠系统疾病	牙龈出血、口腔出血、腹水*、胃炎*、呕血	10	210
全身性疾病及给药部位各种反应	疾病进展、全身状况恶化、治疗无反应者、疾病复发、伴随疾病恶化	9	412
皮肤及皮下组织类疾病	瘀点、皮肤变色、紫癜、瘀斑、色素沉着障碍	9	234
肾脏及泌尿系统疾病	色素尿*、阵发性夜间血红蛋白尿*、肾病综合征*、尿路疾病*、泌尿道出血	6	50
免疫系统疾病*	免疫反应降低*、免疫缺陷*、免疫系统紊乱*、免疫抑制*、骨髓移植排斥*	5	70
心脏器官疾病	急性心肌梗死、急性冠脉综合征、不稳定型心绞痛、慢性心力衰竭、心室血栓形成	5	54
各类损伤、中毒及操作并发症	超说明书用药、挫伤、药物与食品相互作用、处方用药过量	4	457
呼吸系统、胸及纵隔疾病	鼻衄、肺栓塞、肺血栓形成、肺梗死	4	251
眼器官疾病	白内障、眼出血、眼睛颜色变化*、视网膜出血	4	77
精神病学*	进食障碍*、精神病学症状*、绝望感*、气馁*	4	53
代谢及营养类疾病	铁缺乏症*、铁超负荷*、消瘦、胰岛素抵抗*	4	20
耳及迷路类疾病	听觉减退*、耳聋*、耳出血	3	109
各种肌肉、骨骼及结缔组织疾病	骨痛、肢体不适、骨梗死	3	72
生殖系统及乳腺疾病	月经出血过多、多囊卵巢*	2	25
各种先天性家族性遗传性疾病*	细胞遗传异常*、发育不全*	2	14

注：“*”表示艾曲泊帕的药品说明书中未有记录。

Note: “*” indicates records that are not included in the drug instructions of eltrombopag.

致相同,验证了本研究方法的可信度。

3.1 ADE 基本情况分析

女性患者艾曲泊帕相关 ADE 发生率较男性高,成人艾曲泊帕相关 ADE 发生率较儿童高,且艾曲泊帕相关 ADE 发生率随着年龄增加而升高。因此,在临床诊疗过程中,从安全角度考虑,老年女性患者使用艾曲泊帕时更应引起关注。随着艾曲泊帕于 2018 年在我国上市以及在全球范围内的广泛应用,其 ADE 上报数量呈逐年增加趋势。上报 ADE 涉及的适应证主要为 ITP,可能与该适应证是艾曲泊帕最早批准的适应证有关。

3.2 ADE 信号强度分析

由表 3 可见,骨髓网状纤维化、网硬蛋白升高、骨髓纤维化、出血、血小板增多症等相关性较强。相关研究结果表明,艾曲泊帕导致骨髓纤维化发生很少见,且主要为轻度的骨髓纤维化,停药后可恢复正常^[9-12]。也有研究结果表明,骨髓纤维化事件与艾曲泊帕应用无关^[13]。本研究结果显示,骨髓纤维化与艾曲泊帕应用的相关性较强,提醒临床应高度关注,如果骨髓活检发现严重的网架蛋白(MF-3)或胶原蛋白,则建议停用艾曲泊帕;如果纤维化程度中度增加,如 MF-2,可以继续用药,但可能需要 6 个月内复查骨髓活检^[14]。

艾曲泊帕通过与促血小板生成素受体跨膜结构域相互作用,启动信号级联反应,诱导骨髓祖细胞和巨核细胞增殖分化,从而增加血小板数量,如果剂量较高或疗程较长,可能引发血小板增多的不良事件。有研究结果显示,艾曲泊帕导致血小板增多症的发生率为 6%^[15]。提示临床应用艾曲泊帕时,应注意药物起始剂量的制定与密切监测血小板计数的重要性,做到及时调整给药剂量与疗程,避免相关不良事件发生。

3.3 药品说明书中未记录的 ADE 分析

本研究发现多个药品说明书中未记录的 ADE,如免疫反应降低、COVID-19、肝脏感染、脓毒症、血铁升高、发育不全、眼睛颜色变化、黄疸、听觉减退等,临床应予以关注。

有研究结果表明,ITP 患者开始服用艾曲泊帕后,调节性 T 细胞的活性增加,进而 CD4⁺ T 细胞产生的白细胞介素 2 减少,同时转化生长因子-β 水平升高,表明艾曲泊帕可增强调节性 T 细胞功能并恢复 ITP 患者机体免疫耐受^[16-18]。体外吞噬作用研究结果证实了艾曲泊帕可导致单核细胞/巨噬细胞吞噬能力下降。艾曲泊帕的免疫调节作用可能对治疗 ITP 具有积极作用,但也可能使机体处于免疫反应降低、免疫抑制的状态。由表 4 可见,艾曲泊帕具有 COVID-19 等感染相关不良事件,原因可能是艾曲泊帕导致免疫反应降低,进而增加机体感染风险,COVID-19 不良事件上报较多也可能与艾曲泊帕导致发热、咳嗽、鼻咽炎、流感样症状等以及 COVID-19 在美国大流行有关。

艾曲泊帕能够螯合包括铁在内的多价阳离子。艾曲泊帕可使残留在组织中的铁转运到血浆池中,导致血清铁升高,但这种情况可能是无害的^[19-20]。有研究结果表明,艾曲泊帕可有效地螯合全身铁,在临床上与铁螯合剂作用相当,这一作用可通过避免铁过载改善再生障碍性贫血患者的造血功能^[21]。但长期应用艾曲泊帕会消耗铁,最终可能导致缺铁性

贫血,尤其是儿童患者^[22]。在临床前模型中,艾曲泊帕被证明可以穿过血脑屏障,并导致神经元中的铁耗竭,从而导致生长发育受损^[23]。因此,临床在应用艾曲泊帕期间,建议监测血清铁、血铁蛋白,尤其是长期应用的患者,避免缺铁性贫血的发生。同时,儿童患者应用艾曲泊帕时,应注意评估对生长发育的影响。此外,眼睛颜色变化、精神病类等 ADE 也不容忽视。

3.4 本研究的局限性

本研究为上市后的 ADE 信号研究,数据样本量大,有助于识别新的 ADE,但存在一定的局限性。(1)FAERS 数据库属于自发呈报系统,上报人员素质参差不齐,存在漏报、错报、重复报告等偏倚。(2)ROR 法和 PRR 法产生的信号仅能表明药物与 ADE 信号存在统计学关联,并非生物学关联,检出阳性信号尚不能表示存在必然的因果关系,还有待进一步临床研究加以验证。

综上所述,本研究通过 FAERS 数据库,采用比例失衡法,全面深入地分析艾曲泊帕上市后的 ADE 情况。挖掘出免疫反应降低、肝脏感染、血铁升高、发育不全、眼睛颜色变化和听觉减退等多个药品说明书中未记录的 ADE,可为药品说明书提供新的补充,也可为临床安全用药提供依据。

参考文献

- [1] Food and Drug Administration. PROMACTA[®] (eltrombopag) [EB/OL]. (2023-03-09) [2023-03-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022291s037_207027s0171bl.pdf.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 艾曲泊帕片 [EB/OL]. (2018-12-19) [2023-03-20]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=2629ef0c1d4c513569a8af4aa5ec7ed0>.
- [3] NOVARTIS. 瑞弗兰[®] (艾曲泊帕乙醇胺片) 治疗 6~11 岁儿童慢性免疫性(特发性)血小板减少症* 在华获批 [EB/OL]. (2022-05-20) [2023-03-20]. <https://www.novartis.com.cn/news/revellan-eltrombopag-ethanolamine-tablets-was-approved-in-china-for-the-treatment-of-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenia-in-children-aged-6-11>.
- [4] NOVARTIS. 瑞弗兰[®] (艾曲泊帕乙醇胺片) 治疗难治性重型再生障碍性贫血适应症在华获批 [EB/OL]. (2023-02-27) [2023-03-20]. <https://www.novartis.com.cn/news/ruifulanaiqipopayichunanpianzhiliaoanzhixingzhongxingzaishengzhangaixingpinxueshiyingzhengzaihuhuopi>.
- [5] 高鸢,程峰. 基于 FAERS 数据库挖掘开展的药物安全性研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 337-340.
- [6] U. S. Department of Health and Human Services. FDA adverse event reporting system (FAERS) quarterly data extract files [EB/OL]. [2023-03-20]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- [7] 张婧媛,白羽霞,韩晟,等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 412-416.

(下转第 1272 页)