DOI:10.16016/j.2097-0927.202305092

基于 FAERS 的阿伐曲泊帕不良事件信号挖掘与分析

熊 瑞[1],王 瑾[1],杨 振[1],罗艳梅[1],张 宏[2],仝永涛[2],来小丹[1] 400020 重庆,中国人民解放军陆军第九五八医院药剂科[1];860000 西藏 林芝,中国人民解放军陆军第九五六医院药剂科[2]

[摘要] **目的** 基于真实世界数据挖掘血小板减少症治疗药物阿伐曲泊帕的药物不良事件(adverse drug events,ADE)信号,为其临床安全应用提供参考。**方法** 通过 OpenVigil2.1 药物警戒平台获取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统中 2018 年 5 月至 2023 年 3 月阿伐曲泊帕的 ADE 数据,利用《国际医学用语词典》(26.0 版)中 ADE 术语集的首选系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred term, PT)对 ADE 信号进行分类和描述,并采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和英国药品和保健品管理局综合标准法对 ADE 数据进行信号检测。**结果** 共获取到阿伐曲泊帕相关 ADE 报告 1 879 份,累及 24 个 SOC,在 PT 层级检测到阳性 ADE 信号 28 个,其中信号最强的是肾静脉血栓形成、门静脉血栓形成和移植物抗宿主病,报告数最多的是头痛、疲劳和乏力,新发现了 8 个 ADE 信号,分别是季节性过敏、背部疾病、肌肉骨骼不适、肠胃气胀、睡眠过度、斑状皮疹、情绪障碍和流涕。**结论** 临床应用阿伐曲泊帕时不仅要关注其血栓形成风险,还应密切关注季节性过敏、背部疾病、肌肉骨骼不适、肠胃气胀、睡眠过度、斑状皮疹、情绪障碍和流涕等说明书尚未记载的 ADE 信号。

[关键词] 阿伐曲泊帕;血小板减少症;不良事件;FDA 不良事件报告系统;数据挖掘
[中图法分类号] R195.1; R969.3; R973.6 [文献标志码] A

Signal mining and analysis for adverse events of avatrombopag based on FAERS

XIONG Rui[1], WANG Jin[1], YANG Zhen[1], LUO Yanmei[1], ZHANG Hong[2], TONG Yongtao[2], LAI Xiaodan[1]
[1]Department of Pharmacy, No. 958 Hospital of PLA, Chongqing, 400020; [2]Department of Pharmacy, No. 956 Hospital of PLA, Nyingchi, Xizang Autonomous Region, 860000, China

[**Abstract**] **Objective** To mine the adverse drug events (ADE) signal of avatrombopag, an effective drug for thrombocytopenia treatment, based on real world data in order to provide reference for its clinical safety application. **Methods** The OpenVigil2.1 pharmacovigilance platform was used to obtain the ADE report data of avatrombopag from May 2018 to March 2023 in the database of FDA adverse event reporting system (FAERS). The ADE signals were classified and described by the system organ class (SOC) and preferred term (PT) of the ADE terminology set in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), and reporting odds ratio (ROR) and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) comprehensive standard were used to detect the positive ADE signals. **Results** A total of 1 879 ADE reports related to avatrombopag were obtained, 24 SOCs were involved, and 28 positive ADE signals were detected at PT level. Among these signals, the strongest ones were renal vein thrombosis, portal vein thrombosis and graft versus host disease, while the reports accounting for the largest numbers were headache, fatigue and asthenia. There were 8 ADE signals discovered newly, that is, seasonal allergy, back disorder, musculoskeletal discomfort, flatulence, hypersomnia, rash macular, emotional disorder, and rhinorrhoea. **Conclusion** For clinical use of avatrombopag, clinicians should not only concern the risk of thrombosis, but also pay close attention to ADE signals such as seasonal allergy, back disorder, musculoskeletal discomfort,

[基金项目] 重庆市科卫联合项目(2022MSXM187)
[通信作者] 来小丹,E-mail: laixiaodan0926@sina.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

flatulence, hypersomnia, rash macular, emotional disorder, and rhinorrhoea that are not documented in the instructions.

[**Key words**] avatrombopag; thrombocytopenia; adverse events; FDA adverse event reporting system; data mining

Supported by the Joint Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2022MSXM187). Corresponding author: LAI Xiaodan, E-mail: laixiaodan0926@sina.com

血小板减少症是一种以外周血中血小板(platelets,PLT)数量减少为特征的疾病,分为原发性和获得性。原发性 PLT 减少多以血液疾病为主,获得性 PLT 减少则与感染、创伤、免疫紊乱等疾病相关[1]。PLT 减少的机制包括生成减少、消耗增加、破坏增多、分布异常和血液稀释[2]。欧美国家人群 PLT 正常范围通常在(150~400)×10^9/L,并将 PLT 计数低于 150×10^9/L 定义为 PLT 减少[2]。我国人群 PLT 的正常范围通常在(125~350)×10^9/L,将 PLT 计数低于 100×10^9/L 定义为 PLT 减少,低于 50×10^9/L 定义为重度 PLT 减少[3]。

药物治疗是血小板减少症的主要治疗方式,可有效缓解症状,常用于治疗血小板减少症的药物包括糖皮质激素、人丙种球蛋白、血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonists, TPO-RA)等[4]。TPO-RA 可通过激活 TPO 受体促进骨髓巨核细胞分裂形成血小板释放入血,用于化疗所致血小板减少症(chemotherapy-induced thrombocytopenia,CIT)、免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)、再生障碍性贫血和慢性肝病(chronic liver disease,CLD)相关的 PLT 减少[5]。第一代 TPO-RA 包括重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin,rhTPO)、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰的重组人巨核细胞生长和发育因子(recombinant human megakaryocyte growth and differentiation factor,PEG-rHuMGDF)、TPO/IL3 融合蛋白等,虽然第一代 TPO-RA 对血小板减少性疾病有一定疗效,但其存在的免疫原性限制了临床应用[6]。目前临床应用的 TPO-RA 为第二代,包括 3 类:TPO 受体激动剂抗体、TPO 肽类模拟物罗米司亭、TPO 非肽类模拟物艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕、海曲泊帕[6-8]。阿伐曲泊帕作为一种小分子 TPO-RA,可与 TPO 受体的跨膜区结合,刺激巨核细胞增殖和分化,从而增加血小板生成,其与内源性 TPO 不存在竞争关系,在促进 PLT 生成方面具有累加效应[5]。虽然阿伐曲泊帕在治疗 PLT 减少性疾病方面疗效显著,但先前的临床研究表明其血栓栓塞事件时有发生,还存在头痛、疲劳、胃肠道毒性等不良反应[8-9]。由于临床研究的样本量通常有限、用药疗程和观察时间相对较短,某些迟发的、罕见的或发生于特殊人群的不良事件(adverse drug event,ADE)可能尚未被发现或关注,而基于真实世界的数据对阿伐曲泊帕的 ADE 报告进行挖掘和分析,有助于发现这些 ADE 信号,也能更加客观、全面地反映其安全性。

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System,FAERS)是美国进行药物上市后不良反应监测的主要系统,也是当前药物警戒研究的主要途径之一[10]。比例失衡法是基于 FAERS 的药物警戒研究主要方法,其原理是通过目标药物出现 ADE 的频率与背景频率之比来反映目标药物与 ADE 的关联程度,以此挖掘药物的 ADE 风险信号[11]。由于 TPO 受体激动剂抗体目前尚未上市,关于罗米司亭和艾曲泊帕的 ADE 研究已有报道[12]。芦曲泊帕虽已在日本、欧洲和美国上市,但目前国内尚未获批,而海曲泊帕为我国原创新药,目前正在美国进行三期临床试验,FAERS 中记录的数据较少。阿伐曲泊帕于 2018 年 5 月被美国 FDA 批准上市,并于 2020 年 4 月在我国获批上市,用于择期行诊断性操作或手术的 CLD 相关 PLT 减少的成年患者[7]。但目前阿伐曲泊帕的应用经验有限,临床对其安全性的认识尚不充分。因此,本研究通过 FAERS 挖掘阿伐曲泊帕的 ADE 风险信号,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据获取与处理

本研究的数据来源于美国 FAERS。本研究通过药物警戒数据挖掘与分析开放工具平台 OpenVigil2.1(http://h2876314.stratoserver.net:8080/OV2/search/)以“avatrombopag”为关键词,时间范围设置为 2018 年 5 月至 2023 年 3 月,获取阿伐曲泊帕的 ADE 报告[13]。删除与 ADE 无关的报告,主要包括各类手术操作、非药物损伤和产品误用、漏用、使用、投诉问题等产品相关问题。采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities,MedDRA)(26.0 版)中药物不良反应术语集的首选系统器官分类(system organ class,SOC)和首选术语(preferred term,PT)对 ADE 报告进行分类描述。此外,为减少药物适应证偏

倚,将与阿伐曲泊帕适应证相关的 PT 排除。

1.2 信号检测方法及判定标准

基于四格表(表 1)的比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio,ROR)法和英国药品和保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency,MHRA)综合标准法分别计算 ROR 值及其 95%置信区间(confidence interval,*CI*)、比例报告比(proportional reporting ratio,PRR)值及其 χ^2 值,检测阿伐曲泊帕的 ADE 信号[14]。ROR 值和 PRR 值越大表示目标药物与目标 ADE 之间的相关性越强[14]。ROR、PRR 值及其阳性 ADE 信号判定标准见表 2,当一个 ADE 同时满足 ROR 法和 PRR 法的判定标准时检测为一个阳性信号。

表 1 比例失衡法四格表

事件	目标药物	其他药物	合计
目标事件数	*a*	*c*	*a*+*c*
其他事件数	*b*	*d*	*b*+*d*
合计	*a*+*b*	*c*+*d*	*a*+*b*+*c*+*d*

2 结果

2.1 阿伐曲泊帕 ADE 报告基本情况

从 2018 年 5 月至 2023 年 3 月,共检索到 5 359 953 份 ADE 报告,其中以阿伐曲泊帕为首要怀疑药物的 ADE 报告为 1 879 份,占比为 0.035%。其中,女性报告数多于男性,占比为 54.92%。有 59.07%的 ADE 报告未记录患者的年龄,在记录年龄的 ADE 报告中,中年(45~65 岁)和老年(65 岁以上)患者的占比相当,分别为 16.50%和 16.60%。ADE 报告数最多的地区是北美,占比为 93.51%。从 ADE 报告的结局来看,具有严重结局的 ADE(导致住院或住院延长、死亡、危及生命、残疾)报告占比为 26.13%。从 ADE 报告数的年份分布来看,自 2018 年 5 月阿伐曲泊帕获批上市以来,ADE 报告数呈逐年递增趋势,在 2022 年达到峰值(704 例,占 37.47%),由于 2023 年的数据只更新到 2023 年 3 月 31 日,报告仅有 157 例,结果见表 3。

表 3 以阿伐曲泊帕为首要怀疑药物的 ADE 报告基本情况

项目	报告数	百分比(%)
性别		
男	742	39.49
女	1 032	54.92
未知	105	5.59
年龄/岁		
<18	4	0.21
18~45	143	7.61
>45~65	310	16.50
>65	312	16.60
未知	1 110	59.07
地区		
北美	1 757	93.51
欧洲	70	3.73
亚洲	43	2.29
其他或未知	9	0.48
报告结局		
导致住院或住院延长	345	18.36
死亡	115	6.12
危及生命	27	1.44
残疾	4	0.21
其他	1 388	73.87
报告年份/年		
2018	58	3.09
2019	199	10.59
2020	290	15.43
2021	471	25.07
2022	704	37.47
2023	157	8.36

2.2 阿伐曲泊帕 ADE 信号的 SOC 层级检测结果

删除与 ADE 无关的报告后,纳入 1 287 份报告进行后续分析。根据 MedDRA 的分类方法,1 287 份 ADE 报告涉及 24 个 SOC(表 4)。按照 ROR 和 MHRA 综合标准法的检测方法,共检测到 5 个阳性信号,分别为生殖系统及乳腺疾病、肝胆系统疾病、各类神经系统疾病、血管与淋巴管类疾病和各类损伤、中毒及操作并发症,5 个阳性 SOC 及其包含的 PT 见表 5。此外,还

表 2 ADE 信号检测方法的计算公式及阳性信号判定标准

检测方法	计算公式	阳性 ADE 信号阈值
ROR 法	$ROR=(a/c)/(b/d)$	$a\geq3$,95%*CI* 下限≥1
	$95\%CI=e^{lnROR\pm1.96\sqrt{\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}}}$	
MHRA 综合标准法	$PRR=[a(a+b)]/[c(c+d)]$	$a\geq3$,PRR≥2 且 $\chi^2\geq4$
	$\chi^2=\frac{(a+b+c+d)(ad-bc)2}{(a+c)(a+b)(c+d)(b+d)}$	

有5个SOC符合ROR法的检测标准而不满足MHRA法的检测标准,分别为各类检查、胃肠系统疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病、眼器官疾病和全身性疾病及给药部位各种反应。

表4 阿伐曲泊帕ADE累及的SOC

SOC	PT数	例数(%)	ROR(95% *CI*)	PRR(χ^2)
生殖系统及乳腺疾病	4	8(0.43)	3.30(1.65~6.63)	3.28(12.70)
肝胆系统疾病	15	26(1.38)	3.26(2.20~4.81)	3.18(39.32)
各类神经系统疾病	50	210(11.18)	2.44(2.08~2.85)	2.06(131.62)
血管与淋巴管类疾病	15	46(2.45)	2.36(1.75~3.18)	2.28(33.93)
各类损伤、中毒及操作并发症	14	34(1.81)	2.15(1.53~3.03)	2.10(20.08)
耳及迷路类疾病	4	4(0.21)	1.84(0.69~4.92)	1.84(1.53)
社会环境	4	6(0.32)	1.83(0.82~4.08)	1.82(2.24)
各类检查	46	91(4.84)	1.68(1.35~2.08)	1.60(21.98)
胃肠系统疾病	35	167(8.89)	1.66(1.40~1.97)	1.53(35.03)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	20	95(5.06)	1.63(1.31~2.01)	1.55(20.18)
眼器官疾病	16	25(1.33)	1.53(1.03~2.28)	1.52(4.48)
全身性疾病及给药部位各种反应	46	279(14.85)	1.38(1.19~1.59)	1.25(18.73)
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	5	6(0.32)	1.24(0.56~2.77)	1.24(0.28)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	26	60(3.19)	1.18(0.91~1.53)	1.17(1.52)
血液及淋巴系统疾病	14	19(1.01)	1.08(0.69~1.70)	1.08(0.11)
感染及侵染类疾病	26	63(3.35)	1.08(0.83~1.39)	1.07(0.33)
肾脏及泌尿系统疾病	9	12(0.64)	1.05(0.59~1.85)	1.05(0.02)
心脏器官疾病	10	16(0.85)	0.95(0.58~1.56)	0.95(0.04)
精神病类	22	39(2.08)	0.94(0.68~1.30)	0.95(0.13)
代谢及营养类疾病	7	14(0.75)	0.92(0.54~1.56)	0.92(0.09)
免疫系统疾病	5	15(0.80)	0.87(0.52~1.45)	0.87(0.28)
皮肤及皮下组织类疾病	25	50(2.66)	0.86(0.65~1.14)	0.87(1.09)
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	1(0.05)	0.75(0.11~5.32)	0.75(0.08)
各种手术及医疗操作	1	1(0.05)	0.16(0.02~1.10)	0.16(4.59)

表5 阳性SOC及其PT

SOC	PT(报告数)
生殖系统及乳腺疾病	异常子宫出血(1)、盆腔疼痛(2)、月经出血过多(2)、阴道出血(3)
肝胆系统疾病	门静脉血栓形成(5)、肝功能异常(5)、酒精性肝硬化(1)、肝肾综合征(1)、肝囊肿(2)、肝痛(1)、自身免疫性肝炎(1)、肝硬化(2)、胆囊病变(1)、肝脂肪变性(1)、胆汁淤积(1)、肝脏疾病(2)、肝损伤(1)、肝脏毒性(1)、药物诱导的肝损伤(1)
各类神经系统疾病	肝性脑病(3)、头痛(95)、大脑出血(6)、睡眠过度(3)、脊髓卒中(1)、上矢状窦血栓形成(1)、偏盲(1)、栓塞性脑梗死(1)、缺血性脑梗死(1)、横断性脊髓炎(1)、腔隙性脑梗死(1)、脑静脉血栓形成(1)、下肢轻瘫(1)、脑血栓形成(1)、睡眠缺乏(1)、格林巴利综合征(1)、腓总神经麻痹(1)、偏瘫(1)、蛛网膜下腔出血(1)、腕管综合征(1)、多发神经病(1)、肌张力障碍(1)、中枢神经系统病损(1)、颅内出血(1)、构音不良(2)、不宁腿综合征(1)、偏头痛(6)、神经系统病变(1)、头部不适(1)、嗜睡(10)、刺激反应消失(1)、感觉减退(6)、短暂性脑缺血发作(1)、头晕(21)、大脑梗死(1)、精神损害(1)、周围神经病(4)、起立困难(1)、脑血管意外(5)、运动失调(1)、震颤(5)、惊厥发作(4)、注意障碍(1)、晕厥(2)、困倦(1)、认知障碍(1)、味觉倒错(1)、意识丧失(2)、记忆受损(2)、异常感觉(1)
血管与淋巴管类疾病	深静脉血栓形成(10)、血栓形成(8)、出血(9)、锁骨下动脉血栓形成(1)、髂动脉闭塞(1)、动脉血栓形成(2)、血管舒张(1)、主动脉狭窄(1)、栓塞(2)、外周缺血(1)、发绀(2)、血肿(2)、潮热(2)、高血压(3)、潮红(1)
各类损伤、中毒及操作并发症	挫伤(16)、血液稀释(1)、操作性低血压(1)、眼挫伤(1)、伤口分泌(1)、面骨骨折(1)、半月板损伤(1)、肌肉拉伤(1)、背部损伤(1)、腕部骨折(1)、皮肤撕裂伤(1)、伤口(1)、头部损伤(1)、跌倒(6)

2.3 阿伐曲泊帕 ADE 信号的 PT 层级检测结果

根据 ROR 法和 MHRA 法在 PT 层级共检测到 28 个阳性信号,信号强度最大的是肾静脉血栓形成和门静脉血栓形成,这与说明书报道的血栓形成/血栓栓塞性疾病风险相一致,其他血栓形成相关的 ADE 信号还有深静脉血栓形成、肺栓塞和血栓形成。报告数最多的是头痛(95 例)、疲劳(67 例)和乏力(22 例)。经过查询阿伐曲泊帕药品说明书及相关文献,在 28 个阳性信号中新发现了 8 个 ADE 信号,分别是季节性过敏、背部疾病、肌肉骨骼不适、肠胃气胀、睡眠过度、斑状皮疹、情绪障碍和流涕,结果见表 6。

3 讨论

3.1 ADE 报告基本情况分析

本研究从 FAERS 中提取到以阿伐曲泊帕为首要怀疑药物的 ADE 报告共 1 879 份,其中,女性报告的比例(54.92%)高于男性(39.49%),中老年患者的 ADE 报告占比相对较高,然而由于导致血小板减少症的因素较多,不同原因所致的血小板减少症存在性别和年龄差异,例如 ITP 患病率随年龄增长而增加,女性患病率略高于男性,因此尚无法明确 ADE 报告数的性别和年龄差异究竟与阿伐曲泊帕用药有关还是疾病本身有关[15]。阿伐曲泊帕的 ADE 报告主要来自北美(93.51%)地区,可能是阿伐曲泊帕在美国率先上市使用,而其他国家或地区批准时间相对靠后或尚未批准上市,也可能与 FAERS 数据在不同国家和地区的使用率不同有关。从报告年份来看,阿伐曲泊帕自 2018 年 5 月获批以来,ADE 报告数呈逐年递增趋势,2022 年报告数最多,为 704 例,目前 FAERS 的数据只更新到 2023 年 3 月,因此 2023 年仅有 157 份报告。ADE 报告数自上市以来逐年增加的主要原因可能是阿伐曲泊帕的应用范围逐渐扩大、使用患者增多,发生 ADE 的患者数量也随之增多。因此,在临床应用阿伐曲泊帕的过程中,应当充分了解其安全性和潜在的 ADE。

表 6 阿伐曲泊帕的 ADE 风险信号

PT	例数(%)	ROR (95% *CI*)	PRR (χ^2)
肾静脉血栓形成	3 (0.16)	153.06 (48.63~481.77)	152.49 (441.33)
门静脉血栓形成	5 (0.27)	56.92 (23.54~137.64)	56.58 (270.68)
移植物抗宿主病	4 (0.21)	19.40 (7.25~51.89)	19.31 (69.25)
瘀点	4 (0.21)	13.77 (5.15~36.82)	13.71 (47.05)
肝性脑病	3 (0.16)	11.06 (3.56~34.39)	11.02 (27.29)
一般身体状况异常	3 (0.16)	9.44 (3.04~29.35)	9.41 (22.52)
深静脉血栓形成	10 (0.53)	7.40 (3.96~13.80)	7.32 (54.57)
肝功检查异常	3 (0.16)	6.07 (1.95~18.88)	6.05 (12.65)
季节性过敏[a]	3 (0.16)	6.03 (1.94~18.75)	6.01 (12.53)
挫伤	16 (0.85)	5.91 (3.61~9.70)	5.82 (64.00)
背部疾病[a]	3 (0.16)	5.57 (1.79~17.33)	5.56 (11.21)
肌肉骨骼不适[a]	3 (0.16)	5.55 (1.78~17.24)	5.53 (11.13)
头痛	95 (5.06)	5.32 (4.30~6.59)	4.82 (294.33)
大脑出血	6 (0.32)	5.27 (2.36~11.76)	5.24 (20.57)
肠胃气胀[a]	7 (0.37)	4.58 (2.17~9.63)	4.54 (19.38)
肝功能异常	5 (0.27)	4.11 (1.71~9.91)	4.09 (11.69)
肺栓塞	9 (0.48)	4.10 (2.13~7.91)	4.07 (20.85)
全血细胞计数异常	6 (0.32)	3.90 (1.74~8.70)	3.87 (12.81)
实验室检查异常	5 (0.27)	3.76 (1.56~9.05)	3.74 (10.05)
睡眠过度[a]	3 (0.16)	3.52 (1.13~10.93)	3.51 (5.38)
斑状皮疹[a]	3 (0.16)	3.31 (1.07~10.30)	3.31 (4.83)
情绪障碍[a]	3 (0.16)	3.12 (1.00~9.68)	3.11 (4.29)
血栓形成	8 (0.43)	2.86 (1.43~5.74)	2.84 (9.58)
流涕[a]	6 (0.32)	2.82 (1.26~6.30)	2.81 (7.01)
疲劳	67 (3.57)	2.71 (2.11~3.49)	2.57 (66.52)
出血	9 (0.48)	2.62 (1.36~5.05)	2.60 (8.89)
乏力	22 (1.17)	2.11 (1.38~3.22)	2.08 (12.47)
外周肿胀	12 (0.64)	2.02 (1.14~3.57)	2.00 (6.07)

a:表示说明书和文献尚未报道的不良事件

3.2 ADE 风险信号分析

本研究在 SOC 层级检测到 5 个阳性信号,分别为生殖系统及乳腺疾病、肝胆系统疾病、各类神经系统疾病、血管与淋巴管类疾病和各类损伤、中毒及操作并发症。信号最强的 SOC 是生殖系统及乳腺疾病,包含的 4 个 PT 中有 3 个与出血事件相关,这可能与血小板减少引发的出血相关,尚无法确定与阿伐曲泊帕存在关联。由于阿伐曲泊帕用于治疗 CLD 相关的 PLT 减少,因此肝胆系统疾病中的部分 PT 可能与疾病本身相关,如肝脏疾病、肝功能异常、肝损伤、肝硬化、肝囊肿、酒精性肝硬化、肝痛、自身免疫性肝炎、胆囊病变、肝脂肪变性、胆汁淤积等,目前的研究也显示阿伐曲泊帕与有临床意义的肝毒性无关,而门静脉血栓形成则可能与阿伐曲泊帕用药有关[9, 16]。各类神经系统疾病、血管与淋巴管类疾病和各类损伤、中毒及操作并发症也包含多个出血相关 PT,如大脑出血、颅内出血、蛛网膜下腔出血、出血、血肿、挫伤等,这些也可能与 PLT 减少有关,而血栓形成相关 ADE 则可能与阿伐曲泊帕用药相关[8-9, 17]。因此,在应用阿伐曲泊帕期间出现涉及上述 SOC 的不良事件时,应当注意区分究竟是药物导致还是疾病本身的表现,从而采取妥善的处理措施。

本研究在 PT 层级检测到的 28 个阳性 ADE 信号中,有 5 个信号与血栓形成有关,其中肾静脉血栓形成和门静脉血栓形成的强度最大,这与阿伐曲泊帕说明书中警告部分提到的血栓形成风险相符。先前的研究表明 ITP 患者本身发生血栓形成的风险也更高,但应用 TPO-RA 的 ITP 患者血栓形成的风险会增加 2~3 倍甚至更高,这可能与其增加血小板计数和促进止血时更加活跃的新生血小板产生有关,但具体的机制尚不明确[18]。一项开放标签的扩展临床研究表明,阿伐曲泊帕与艾曲泊帕的血栓形成风险相似,总发生率约为 6%[18]。因此,在使用阿伐曲泊帕等 TPO-RA 前应该充分考虑患者的个体风险状况,评估预期的出血风险降低是否超过血栓形成的风险。有研究建议,对于血栓形成风险较高的患者,应用 TPO-RA 至血小板计数达到 50×10^9/L 以上时可考虑使用抗血小板药物甚至抗凝药[19]。除血栓形成风险外,阿伐曲泊帕在治疗 ITP 期间出现的 ADE 还有头痛、疲劳、挫伤、瘀点等;在治疗 CLD 期间出现的 ADE 还有发热、腹痛、恶心、疲劳和外周水肿等,严重的 ADE 为门静脉血栓形成、胃肠道出血和低钠血症;在治疗 CIT 期间出现的 ADE 还有 PLT 减少、贫血、白细胞增多或减少、肺炎、脑梗死等[8, 20]。本研究检测到的报告数最多的 ADE 是头痛、疲劳和乏力,前期的临床研究发现这些 ADE 的发生率超过 10%,并且有因严重头痛导致停药的案例,值得临床关注[20]。本研究检测到的阳性信号中也基本覆盖了这些 ADE,说明本研究的结果比较可靠。虽然已有研究表明在阿伐曲泊帕用药期间可能出现挫伤、瘀点、出血等 ADE,但 PLT 减少本身可导致出血风险增加,因此挫伤、瘀点和出血是 PLT 减少导致的并发症还是阿伐曲泊帕导致的 ADE 还需要更为严谨的临床研究证实[8]。移植物抗宿主病是信号强度第三位的 ADE,但其可能与 PLT 输注治疗有关,因为对于出血风险增加或已经出血的严重 PLT 减少患者需要进行 PLT 输注治疗,移植物抗宿主病可影响其疗效[21]。有研究表明存在Ⅰ级或Ⅱ级移植物抗宿主病的患者使用阿伐曲泊帕治疗后移植物抗宿主病未出现进一步加重,提示其与阿伐曲泊帕的应用可能没有关联[22]。季节性过敏、斑状皮疹、肌肉骨骼不适、背部疾病、睡眠过度、胃肠胀气、流涕、情绪障碍在阿伐曲泊帕说明书中尚未提及,提示其可能是阿伐曲泊帕新的潜在 ADE,值得临床关注。

3.3 本研究的贡献和局限性

本研究基于 FAERS 数据库对真实世界数据进行 ADE 信号挖掘及分析,揭示了阿伐曲泊帕的潜在 ADE 信号,主要涉及血栓形成相关事件,同时新发现了 8 个 ADE 风险信号,分别为季节性过敏、斑状皮疹、肌肉骨骼不适、背部疾病、睡眠过度、胃肠胀气、流涕、情绪障碍。因此,临床医师和患者在应用阿伐曲泊帕期间不仅要关注其血栓形成风险,还应密切关注上述 ADE 的发生风险。本研究对于临床安全应用阿伐曲泊帕,避免或减少其不良反应的发生,从而减少药物对患者的损害、提高用药依从性具有重要意义。然而本研究也存在一定的局限:①本研究是一项描述性研究,仅反映不良事件与药物之间的统计学关系,而无法证实其因果关系,这也是基于 FAERS 数据库挖掘药物 ADE 信号普遍存在的问题[23-24];②FAERS 数据库虽然收录了全世界范围内的 ADE 报告,但该数据库在各国的普及程度存在较大差异,并且收录的 ADE 报告未记录人种信息,因此本研究无法客观而准确的分析 ADE 在不同国家或地区,以及不同人种之间的差异;③FAERS 作

为一种自发呈报系统,呈报人员所呈报数据的质量不一,部分报告存在漏报、重复、信息不完整的情况,这对研究结果的准确性有一定影响;④ADE 的发生还可能与性别、年龄、共病状态有关,而本研究无法排除这些因素的影响。尽管如此,本研究利用真实世界的数据挖掘和分析了阿伐曲泊帕的潜在 ADE 信号,这对于在药品说明书的基础上理解其安全性提供了很好的补充,对于临床安全用药也具有重要的参考价值。

参考文献:

[1] FRANCHINI M, VENERI D, LIPPI G. Thrombocytopenia and infections[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(1):99-106. DOI: 10.1080/17474086.2017.1271319.

[2] DANESE E, MONTAGNANA M, FAVALORO E J, *et al*. Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(3): 264-274. DOI: 10.1055/s-0039-1697930.

[3] 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(5): 457-474. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.01.
Professional Committee of Military Critical Care Medicine, Laboratory Medicine Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical illness in China[J]. Med J Chin PLA, 2020, 45(5): 457-474. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.01.

[4] MAISTRE E, GRUEL Y, LASNE D. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Can J Anesth, 2006, 53(S2): S123-S134. DOI: 10.1007/bf03022259.

[5] KUTER D J. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag[J]. Blood Rev, 2022, 53: 100909. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100909.

[6] 杨育淼. 血小板生成素受体激动剂促进血小板再生在输血医学中的应用与研究进展[J]. 北方药学, 2021, 18(5): 191-192. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2021.05.097.
YANG Y M. Application and research progress of thrombopoietin receptor agonist in promoting platelet regeneration in blood transfusion medicine[J]. J North Pharm, 2021, 18(5): 191-192. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2021.05.097.

[7] 陈灿, 张其坤, 许青. 新型血小板生成素受体激动剂: 阿伐曲泊帕[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(11): 652-656. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2020.11.03.
CHEN C, ZHANG Q K, XU Q. A novel thrombopoietin receptor agonist: avatrombopag[J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2020, 39(11): 652-656. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2020.11.03.

[8] 郝晓静, 马梁明. 阿伐曲泊帕的临床应用进展[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(4): 519-524. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.04.024.
HAO X J, MA L M. Advances in clinical application of avatrombopag[J]. J Pract Med, 2023, 39(4): 519-524. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.04.024.

[9] AL-SAMKARI H, JIANG D, GERNSHEIMER T, *et al*. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study[J]. Br J Haematol, 2022, 197(3): 359-366. DOI: 10.1111/bjh.18081.

[10] DHODAPKAR M M, SHI X T, RAMACHANDRAN R, *et al*. Characterization and corroboration of safety signals identified from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 2008-19: cross sectional study[J]. Br Med J, 2022, 379: e071752. DOI: 10.1136/bmj-2022-071752.

[11] DUGGIRALA H J, TONNING J M, SMITH E, *et al*. Use of data mining at the Food and Drug Administration[J]. J Am Med Inform Assoc, 2015, 23(2): 428-434. DOI: 10.1093/jamia/ocv063.

[12] FANG Q T, HUANG F Q, LIANG J B, *et al*. Safety of romiplostim and eltrombopag for children with immune thrombocytopenia: a pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system database[J]. Expert Opin Drug Saf, 2023, 22(8): 707-714. DOI: 10.1080/14740338.2023.2182288.

[13] BÖHM R, BULIN C, WAETZIG V, *et al*. Pharmacovigilance-based drug repurposing: the search for inverse signals *via* OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(11): 4421-4431. DOI: 10.1111/bcp.14868.

[14] 张科, 李波, 宋崟, 等. 基于 FAERS 数据库的利那洛肽风险信号挖掘[J]. 中国药房, 2022, 33(22): 2758-2761. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.22.14.
ZHANG K, LI B, SONG Y, *et al*. Data mining of risk signals for linaclotide based on FAERS database[J]. China

Pharm, 2022, 33(22): 2758-2761. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.22.14.

[15] KOHLI R, CHATURVEDI S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia [J]. Hamostaseologie, 2019, 39(3): 238-249. DOI: 10.1055/s-0039-1683416.

[16] KARDASHIAN A, SERPER M, TERRAULT N, *et al*. Health disparities in chronic liver disease[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1382-1403. DOI: 10.1002/hep.32743.

[17] TRAN T B, DOWNING L, ELMES J B, *et al*. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and periprocedural thrombocytopenia associated with chronic liver disease [J]. J Pharm Pract, 2022: 897190022112 5827. DOI: 10.1177/08971900221125827.

[18] TJEPKEMA M, AMINI S, SCHIPPERUS M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 171: 103581. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103581.

[19] GHANIMA W, COOPER N, RODEGHIERO F, *et al*. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later [J]. Haematologica, 2019, 104(6): 1112-1123. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845.

[20] MARKHAM A. Avatrombopag: a review in thrombocytopenia [J]. Drugs, 2021, 81(16): 1905-1913. DOI: 10.1007/s40265-021-01613-y.

[21] DOMINIETTO A, RAIOLA A M, VAN LINT M T, *et al*. Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants: graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus infections and cell dose [J]. Br J Haematol, 2001, 112(1): 219-227. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02468.x.

[22] 刘恩伊, 方鹏, 信红亚, 等. 阿伐曲泊帕治疗异基因造血干细胞移植后血小板减少症疗效与安全性的14例真实世界数据评价[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(3): 376-385.
LIU E Y, FANG P, XIN H Y, *et al*. Efficacy and safety of avatrombopag for thrombocytopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-world data evaluation on 14 cases[J]. J Central South Univ Med Sci, 2023, 48(3): 376-385.

[23] JIANG T T, SU H, LI Y P, *et al*. Post-marketing safety of immunomodulatory drugs in multiple myeloma: a pharmacovigilance investigation based on the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 989032. DOI: 10.3389/fphar.2022.989032.

[24] XIONG R, LEI J, PAN S C, *et al*. Post-marketing safety surveillance of dalfampridine for multiple sclerosis using FDA Adverse Event Reporting System [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1226086. DOI: 10.3389/fphar.2023.1226086.

(**收稿**:2023-05-26;**修回**:2023-10-16)

(编辑 邓强庭)