奥法妥木单抗ADE信号的初步挖掘与分析Δ

杨小娟[1*]，张清文[1]，杜潇洒[2]，董金鹏[3]，胡一鸣[4]，王书第[4]，冯钰斌[5#]（1.皖北煤电集团总医院药物临床试验机构办公室，安徽 宿州 234000；2.安徽医科大学附属宿州医院药学部，安徽 宿州 234000；3.皖南医学院药学院，安徽 芜湖 241002；4.皖北煤电集团总医院药学部，安徽 宿州 234000；5.中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）药学部，合肥 230001）

中图分类号 R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）17-2120-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.17.11

摘 要 目的 筛选奥法妥木单抗治疗多发性硬化症（MS）的潜在药物不良事件（ADE）信号，为临床安全用药提供参考依据。**方法** 以“ofatumumab”及其商品名“Kesimpta”为检索关键词，筛选2009年1月至2023年12月美国FDA不良事件监测系统数据库收录的奥法妥木单抗相关不良事件（AE）报告，且该报告使用原因中包含“multiple sclerosis”字段。综合报告比值比、比例报告比值比两种方法进行ADE信号的挖掘与分析。**结果** 共筛选出符合条件的AE报告21 759份，包括62 449例AE，涉及一般疾病和给药部位各种反应（15 021例），神经系统疾病（9 668例），感染和侵袭类疾病（5 967例），伤害、中毒和手术并发症（4 952例），肌肉骨骼和结缔组织疾病（4 647例）等27个系统器官分类。21 759份AE报告对应606个ADE信号，其中有234个阳性信号。有107个ADE阳性信号未被奥法妥木单抗说明书收录，包括流感样疾病、鼻咽炎、咳嗽、泌尿道感染、口咽痛、失眠、流涕、贫血、脱发、房颤与血小板减少等。**结论** 临床在使用奥法妥木单抗治疗MS的过程中，除应对说明书明确收录的ADE予以足够重视外，还应对本研究筛选出的信号强度较强的ADE（如流感样疾病、血细胞减少、温度不耐受性、视神经炎与烟雾病等）格外注意。奥法妥木单抗增加的感染风险、心血管疾病风险以及其可能对呼吸系统、精神系统等造成的损害也不容忽视。

关键词 奥法妥木单抗；多发性硬化症；FAERS数据库；报告比值比法；比例报告比值比法；药物不良事件；鼻咽炎；房颤

Preliminary mining and analysis of ADE signal of ofatumumab

YANG Xiaojuan[1], ZHANG Qingwen[1], DU Xiaosa[2], DONG Jinpeng[3], HU Yiming[4], WANG Shudi[4], FENG Yubin[5]
[1. Office of Clinical Trial Institution, Wanbei Coal-electricity Group General Hospital, Anhui Suzhou 234000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Suzhou Hospital of Anhui Medical University, Anhui Suzhou 234000, China; 3. College of Pharmacy, Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241002, China; 4. Dept. of Pharmacy, Wanbei Coal-electricity Group General Hospital, Anhui Suzhou 234000, China; 5. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China]

ABSTRACT OBJECTIVE To screen potential adverse drug event (ADE) signals for the treatment of multiple sclerosis (MS) with ofatumumab, and to provide reference for the safe use of drugs in clinical practice. **METHODS** Using "ofatumumab" and the trade name "Kesimpta" as the search keywords, adverse event (AE) reports related to ofatumumab included in FDA Adverse Event Reporting System database from January 2009 to December 2023 were screened, and their reason contained the "multiple sclerosis"; ADE signal mining and analysis were conducted by reporting odds ratio method and proportional reporting ratio method. **RESULTS** A total of 21 759 eligible AE reports were selected, involving 62 449 AE cases; 27 system organ classes included general diseases and various reactions at the site of administration (15 021 cases), neurological diseases (9 668 cases), infectious and invasive diseases (5 967 cases), injury, poisoning and surgical complications (4 952 cases), musculoskeletal and connective tissue disorders (4 647 cases). A total of 21 759 AE reports correspond to 606 ADE signals, including 234 ADE positive signals. A total of 107 ADE positive signals were not included in drug instruction of ofatumumab, including flu-like diseases, nasopharyngitis, cough, urinary tract infection, sore throat, insomnia, runny nose, anemia, hair loss, atrial fibrillation, and thrombocytopenia, etc. **CONCLUSIONS** In the process of using ofatumumab for MS, sufficient attention should be paid to ADE included in drug instructions. The ADE with strong signal strength screened in this study should also be paid special attention to, such as flu-like diseases, hemocytopenia, temperature intolerance, optic neuritis, and moyamoya disease. The increased risk of infection, cardiovascular disease, and potential damage to the respiratory and spiritual systems caused by ofatumumab can not be ignored.

KEYWORDS ofatumumab; multiple sclerosis; FAERS data; reporting odds ratio method; proportional reporting ratio method; adverse drug event; nasopharyngitis; atrial fibrillation

Δ**基金项目** 安徽省重点研究与开发项目（No.2022e07020010）

＊**第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：微生物与生化药学、临床药理学。E-mail：905217186@qq.com

通信作者 助理研究员，博士。研究方向：药理学。E-mail：fengyubin@ustc.edu.cn

多发性硬化症（multiple sclerosis，MS）是一种中枢神经系统的炎症性疾病，由于该病涉及运动、感觉、视觉和自主神经系统等的参与，故会导致一系列异质性的症状和体征[1]。其中，视神经炎、乌托夫征和莱尔米特征是MS的典型特征[2-3]。此外，MS还是影响年轻人群的最常见的非创伤性致残疾病之一[4]。近些年来，无论是发达国家还是发展中国家，MS的发病率和流行率都在逐年提高，但造成这种现象的根本原因仍不十分明确[5]。目前针对MS的主要治疗药物包括干扰素、格拉替雷、特利氟胺（teriflunomide）、S1P受体调节剂、克拉屈滨和其他几种类型的单克隆抗体，其潜在药品不良事件（adverse drug event，ADE）包括感染、注射部位反应、低心率和自身免疫性甲状腺疾病等[6-7]。

奥法妥木单抗（ofatumumab）是一种完全人抗CD20单克隆抗体，于2009年10月26日获得美国FDA批准用于治疗成人复发型多发性硬化症（relapsing multiple sclerosis，RMS），在欧盟以及新加坡、瑞士、加拿大、澳大利亚和日本等国被批准用于成人RMS的治疗。2021年12月，我国国家药品监督管理局通过优先审评审批程序批准奥法妥木单抗用于治疗成人RMS，包括临床孤立综合征、复发缓解型MS和活动性继发进展型MS。一项Ⅲ期临床试验数据表明，皮下注射奥法妥木单抗（20 mg）的疗效明显优于口服特利氟胺（14 mg，qd），前者在RMS患者中具有良好的安全性和自我给药的潜力[8]。但有研究发现，与奥法妥木单抗特别相关的不良事件（adverse event，AE）有感染、全身注射相关反应和恶性肿瘤等[9]。奥法妥木单抗在我国上市时间较短，缺乏大量的在我国人群中的安全性研究数据，本研究在限定筛选条件内仅获得7例来自我国的AE病例报告，如何充分保障我国患者的用药安全已成为临床亟待解决的问题。

美国FDA不良事件监测系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）数据库是一种自发呈报性系统，借助FAERS数据库进行药物相关ADE信号的检测与挖掘已受到国内外学者的广泛青睐。本研究基于FAERS数据库中适应证为MS的奥法妥木单抗治疗患者的相关AE报告，采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法和比例报告比值比（proportional reporting ratio，PRR）法对奥法妥木单抗潜在的ADE信号进行检测与分析，旨在为临床安全使用该药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 AE报告的收集与筛选

以“ofatumumab”以及商品名“Kesimpta”为检索关键词，筛选2009年1月至2023年12月FAERS数据库中收录的奥法妥木单抗相关AE报告，且使用原因中包含“multiple sclerosis”字段。

1.2 ADE信号检测

本研究使用ROR法与PRR法来确定奥法妥木单抗与AE之间的统计学关联。结合既往文献中使用的ROR与PRR的计算方法，对AE报告数≥10份的事件，分别计算其ROR值与95%置信区间（confidence interval，CI），同时计算该事件的PRR及χ^2值。采用《监管活动医学词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）中的首选术语（preferred terminology，PT）对AE进行编码，并采用MedDRA中的系统器官分类（system organ class，SOC）进行相应的分类统计。在排除产品问题，伤害、中毒和手术并发症，外科与医疗程序以及社会环境所产生的AE报告后，剩下的报告中当同一PT同时满足两种检测方法的检测阈值（AE报告数≥10份；ROR法的95%CI下限＞1；PRR≥2，且χ^2≥4）时，则提示产生一个ADE阳性信号。

2 结果

2.1 奥法妥木单抗相关AE报告的基本情况

本研究所选取的研究时段内，FAERS数据库共收录了超过2 693万份AE报告，其中符合本研究筛选条件的AE报告共计21 759份，且能发现奥法妥木单抗治疗MS相关AE报告呈逐年增加的趋势。21 759份AE报告中，仅9 837份记录了患者年龄，主要集中在18～64岁（36.29%）；患者性别分布上，女性患者（66.00%）明显多于男性（25.66%）。报告的主要人群涉及医疗卫生服务人员与药品的使用者（即消费者），研究筛选时段内有73.62%的AE报告来自消费者，来自于医疗从业人员的报告仅占25.27%。上报的国家以美国为主（80.75%），仅有7份AE报告来自中国；全部AE报告中，有761例患者（3.50%）死亡，3 409例患者（15.67%）住院治疗或住院时间延长，357例患者（1.64%）危及生命，190例患者（0.87%）致残。奥法妥木单抗相关AE报告的基本情况如表1所示。

表1 奥法妥木单抗相关AE报告的基本情况

项目	报告数/份	构成比/%	项目	报告数/份	构成比/%
性别			2014－2018年	1 440	6.62
女性	14 362	66.00	2019－2023年	19 276	88.59
男性	5 583	25.66	报告来源国家		
未明确告知	1 814	8.34	美国	17 570	80.75
年龄/岁			英国	853	3.92
＜18	67	0.31	其他国家	2 489	11.44
18～64	7 896	36.29	未明确告知	847	3.89
65～85	1 808	8.31	患者结局[a]		
≥86	66	0.30	死亡	761	3.50
未明确告知	11 922	54.79	住院治疗或住院时间延长	3 409	15.67
上报人员类型			危及生命	357	1.64
消费者	16 020	73.62	致残	190	0.87
医疗卫生工作者	5 499	25.27	致畸	8	0.04
未明确告知	240	1.10	非严重，不需干预	16 500	75.83
上报年份			需要药物干预	15	0.07
2009－2013年	1 043	4.79	其他结局	6 566	30.18

a：患者结局中，1例患者可能对应2种或2种以上结局，故总数大于21 759。

2.2 奥法妥木单抗相关AE报告的SOC分布情况

21 759份报告共包括62 449例AE，涉及27个SOC，其中排前10位的SOC依次为一般疾病和给药部位各种反应（15 021例），神经系统疾病（9 668例），感染和侵袭类疾病（5 967例），伤害、中毒和手术并发症（4 952例），肌肉骨骼和结缔组织疾病（4 647例），胃肠道系统疾病（3 319例），呼吸、胸腔和纵隔疾病（2 657例），皮肤和皮下组织疾病（2 276例），精神疾病（2 262例）以及各类检查（2 216例）。奥法妥木单抗相关AE报告的SOC情况如图1所示。

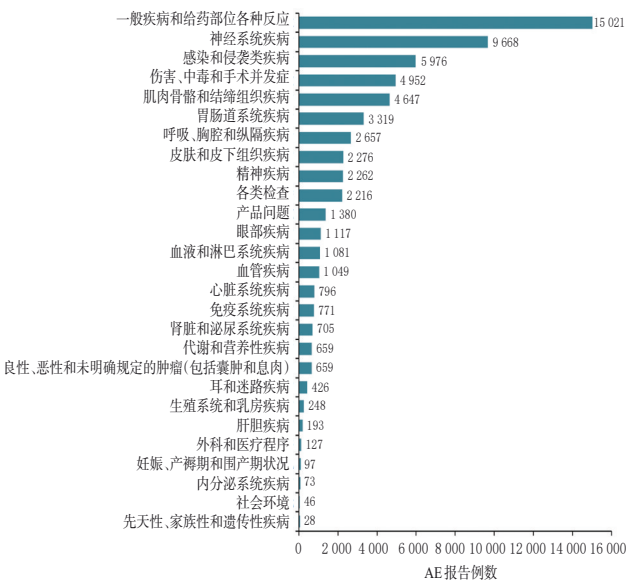


图1 奥法妥木单抗相关AE报告的SOC分布情况

2.3 奥法妥木单抗的ADE阳性信号

21 759份AE报告共对应606个PT信号，其中234个提示ADE阳性。这些ADE阳性信号主要分布于神经系统疾病（44个），感染和侵袭类疾病（35个），一般疾病和给药部位各种反应（34个），肌肉骨骼和结缔组织疾病（20个）以及呼吸、胸腔和纵隔疾病（17个）等在内的21个SOC中。按照AE报告数排序，排前20位的ADE阳性信号主要以一般疾病和给药部位各种反应（如疲劳、头痛、寒战、发热与流感样疾病等）以及原发性疾病相关事件（如头晕、四肢疼痛、关节痛、肌肉痛与背痛等）为主。按照信号强度排序，以流感样疾病、寒战、血细胞减少、温度不耐受性、视神经炎等20个ADE信号较强。奥法妥木单抗AE例数与信号强度排前20位的ADE阳性信号如表2所示。

2.4 未被奥法妥木单抗说明书收录的ADE阳性信号

本研究共筛选出未被奥法妥木单抗说明书收录的ADE阳性信号107个，主要分布于17个SOC中，以感染与侵袭类疾病（28个），呼吸、胸腔和纵隔疾病（17个），精神系统疾病（10个），肾脏与泌尿系统疾病（8个）以及血液和淋巴系统疾病（6个）ADE阳性信号数较多。未被奥法妥木单抗说明书收录的AE例数排前30位的ADE阳性信号如表3所示。这提示临床医生在奥法妥木单抗的使用过程中，除应当注意说明书收录的不良反应（如流感样疾病、鼻咽炎、咳嗽、泌尿道感染与口咽痛等）外，对未被其说明书明确收录的ADE信号同样应足够重视。

表2 奥法妥木单抗AE例数与信号强度排前20位的ADE阳性信号

序号	按照AE例数排序				按照信号强度排序			
	PT	AE例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	PT	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	AE例数
1	疲劳	4 470	10.14(9.81,10.48)	8.27(365.61)	流感样疾病	46.34(44.38,48.38)	41.33(43.07)	2 401
2	头痛	3 855	10.48(10.12,10.86)	8.80(315.33)	寒战	45.53(43.80,47.33)	39.24(54.77)	3 074
3	寒战	3 074	45.53(43.80,47.33)	39.24(54.77)	血细胞减少	34.93(30.88,39.51)	34.51(6.24)	264
4	发热	2 980	14.74(14.17,15.32)	12.86(179.40)	温度不耐受性	31.47(27.46,36.06)	31.17(5.61)	215
5	疼痛	2 917	7.31(7.03,7.61)	6.47(362.33)	视神经炎	18.25(15.19,21.94)	18.16(5.38)	116
6	流感样疾病	2 401	46.34(44.38,48.38)	41.33(43.07)	烟雾病	16.37(14.62,18.33)	16.15(17.91)	308
7	恶心	1 467	2.85(2.70,3.01)	2.73(508.71)	四肢不适	14.79(13.27,16.47)	14.57(22.19)	340
8	乏力	1 178	4.82(4.54,5.11)	4.61(243.52)	发热	14.74(14.17,15.32)	12.86(179.40)	2 980
9	感觉减退	1 088	10.91(10.26,11.59)	10.41(97.54)	中性粒细胞减少性脓毒症	13.48(10.59,17.16)	13.45(4.05)	67
10	步态障碍	1 082	8.04(7.56,8.55)	7.69(133.00)	寒冷	12.86(11.33,14.60)	12.73(18.29)	244
11	头晕	1 008	3.05(2.86,3.25)	2.96(333.47)	肌肉痉挛	12.74(10.63,15.27)	12.68(8.52)	119
12	不适	993	4.05(3.80,4.31)	3.91(247.05)	注射部位渗出	12.51(10.17,15.38)	12.46(6.42)	91
13	感觉异常	935	6.07(5.68,6.48)	5.85(154.32)	粒细胞缺乏伴发热	12.35(11.31,13.48)	12.08(41.48)	520
14	四肢疼痛	898	4.35(4.07,4.65)	4.21(208.24)	免疫反应性降低	12.04(9.61,15.07)	12.00(5.53)	77
15	鼻咽炎	885	7.13(6.66,7.63)	6.88(124.03)	感觉减退	10.91(10.26,11.59)	10.41(97.54)	1 088
16	注射部位疼痛	831	4.30(4.01,4.61)	4.17(195.71)	呆滞	10.54(8.42,13.19)	10.50(6.49)	77
17	关节痛	764	2.63(2.44,2.82)	2.57(297.20)	头痛	10.48(10.12,10.86)	8.80(315.33)	3 855
18	肌肉痛	737	6.58(6.11,7.08)	6.39(112.76)	疲劳	10.14(9.81,10.48)	8.27(365.61)	4 470
19	背痛	732	4.59(4.26,4.94)	4.47(162.03)	下呼吸道感染	9.83(8.72,11.08)	9.72(27.47)	273
20	呕吐	719	2.34(2.17,2.52)	2.29(315.23)	偏瘫	9.64(8.01,11.61)	9.60(11.06)	113

表3　未被奥法妥木单抗说明书收录的AE例数排前30位的ADE阳性信号

序号	PT	AE例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	流感样疾病	2 401	46.34(44.38,48.38)	41.33(43.07)
2	鼻咽炎	885	7.13(6.66,7.63)	6.88(124.03)
3	咳嗽	695	3.72(3.45,4.02)	3.64(190.47)
4	泌尿道感染	626	5.44(5.03,5.89)	5.32(116.74)
5	口咽痛	484	7.30(6.67,7.99)	7.16(66.97)
6	失眠	447	2.43(2.22,2.67)	2.40(190.47)
7	流涕	385	8.89(8.03,9.83)	8.75(43.37)
8	贫血	369	2.80(2.52,3.10)	2.77(136.71)
9	脱发	326	2.29(2.05,2.56)	2.27(148.00)
10	血小板减少	323	4.46(4.00,4.98)	4.41(74.32)
11	房颤	315	4.75(4.25,5.31)	4.70(67.91)
12	鼻窦炎	300	4.27(3.81,4.79)	4.22(72.20)
13	多汗	293	3.33(2.97,3.74)	3.30(90.92)
13	出血	293	4.14(3.69,4.64)	4.10(72.83)
15	血细胞减少	264	34.93(30.88,39.51)	34.51(6.24)
16	鼻腔阻塞	260	6.72(5.95,7.60)	6.66(39.05)
17	眩晕	205	4.83(4.21,5.55)	4.80(43.26)
18	胸部不适	170	2.49(2.14,2.89)	2.48(70.96)
18	带状疱疹	170	4.16(3.58,4.84)	4.14(41.75)
20	面部潮红	161	2.13(1.82,2.48)	2.12(78.83)
21	支气管炎	139	2.59(2.19,3.06)	2.58(55.53)
22	咽喉刺激	122	4.05(3.39,4.84)	4.03(30.60)
22	睡眠障碍	122	2.67(2.24,3.19)	2.66(47.11)
24	潮热	119	2.42(2.02,2.90)	2.41(50.83)
25	抑郁情绪	111	3.04(2.52,3.67)	3.03(37.40)
26	排痰性咳嗽	96	3.07(2.51,3.75)	3.06(31.96)
27	耳部感染	89	5.12(4.15,6.30)	5.10(17.17)
28	口腔疱疹	87	6.71(5.43,8.29)	6.69(12.46)
29	尿失禁	86	4.27(3.45,5.28)	4.26(20.10)
30	打喷嚏	85	5.71(4.61,7.07)	5.69(14.52)

3　讨论

3.1　奥法妥木单抗相关ADE信号的基本特征

本研究筛选的奥法妥木单抗治疗MS的相关AE报告共计21 759份，其中有73.62%的AE报告来自消费者，来自医疗从业人员的报告仅占25.27%。全部报告超过80%的病例来源于美国，仅7份来源于中国，这意味着奥法妥木单抗尚缺乏在中国人群中使用的安全性数据，这也是本研究的意义所在。在全部病例的性别分布方面，女性患者(66.00%)明显多于男性(25.66%)。研究表明，MS好发于20～40岁女性人群，且发病率正在逐年提高[10]。流行病学数据显示女性MS患者发病往往早于男性患者且复发更为频繁，这可能与激素(如雌激素、孕酮、催乳素和雄激素等)和遗传因素参与了疾病进程的调节有关[11]。事实上，女性患者机体中与激素相关的生理条件(如青春期、妊娠期、产褥期和更年期)能显著影响MS复发的频率和病程[2,12－13]。

全部AE共涉及27个SOC，以一般疾病和给药部位各种反应(15 021例)，神经系统疾病(9 668例)，感染和侵袭类疾病(5 967例)，伤害、中毒和手术并发症(4 952例)以及肌肉骨骼和结缔组织疾病(4 647例)病例数较多。本次筛选得到的符合检测阈值的ADE阳性信号共计234个，其中未被奥法妥木单抗说明书收录的有107个，包括流感样疾病、鼻咽炎、咳嗽、泌尿道感染、口咽痛、失眠、流涕、贫血、脱发及血小板减少等。临床医生在注意说明书中明确提及的ADE外，还应当对上述未被收录的ADE予以足够的重视，以保证患者的用药安全。

3.2　感染和侵袭类疾病相关ADE信号分析

在感染和侵袭类疾病中，本研究共检索到5 976份AE报告，对应有246个PT信号，包括ADE阳性信号35个。其中，28个ADE阳性信号(包括鼻咽炎、泌尿道感染、鼻窦炎、带状疱疹、支气管炎等)未被奥法妥木单抗说明书所收录；此外，有371份AE报告未明确患者感染的具体类型。一项Meta分析结果显示，奥法妥木单抗在上呼吸道感染、鼻咽炎、疲劳和恶心等ADE方面与其他治疗MS的药物(如克拉屈滨、那他珠单抗、奥沙利珠单抗等)相比没有明显差异[14]。另有研究表明，用去除B细胞的抗CD20疗法治疗的MS患者尤其有发生低丙种球蛋白血症的风险，这与感染风险的增加有关[15]。在关于奥法妥木单抗免疫原性的ASCLE-PIOS试验中，患者经治疗48周后，其平均免疫球蛋白M(immunoglobulin M，IgM)的水平降低了30.9%，治疗96周后降低了38.8%；有14.3%患者的IgM水平低于0.34 g/dL，提示IgM水平的降低与感染或严重感染风险的增加无关[16]。故目前对奥法妥木单抗治疗MS的过程中诱发和加重感染的可能机制仍存在争议。但是，基于奥法妥木单抗的作用机制以及其在其他适应证中的应用情况，结合其他抗CD20单克隆抗体的研究经验可知，感染是一个不容忽视的潜在性安全问题。笔者认为，尽管在部分临床试验中感染的发生率在组间没有明显差异，感染的风险也不受奥法妥木单抗治疗导致的IgM水平降低的显著影响，但这些试验的持续时间往往较短，并不足以观察到奥法妥木单抗对免疫系统的长期影响。因此，临床医生在开展药物治疗前应充分评估患者可能存在的感染风险，慎重用药。

3.3　呼吸、胸腔和纵隔疾病，精神系统疾病以及胃肠道系统疾病相关ADE信号分析

在呼吸、胸腔和纵隔疾病方面，本研究共筛选出咳嗽、口咽痛、流涕、鼻腔阻塞与咽喉刺激等17个未被奥法妥木单抗说明书收录的ADE阳性信号。与其他抗CD20单克隆抗体类似，奥法妥木单抗与典型的呼吸系统症状(如呼吸困难、喉咙刺激和咽喉疼痛等)相关，而且这些症状的发生似乎与剂量相关[17]。通过用药前预防或联合甲泼尼松龙、西替利嗪和对乙酰氨基酚使用可明显改善该药导致的呼吸道症状[18]。此外，在应用奥法妥木单抗治疗的同时雾化吸入硫酸沙丁胺醇亦能明显减轻患者出现的呼吸道合并症状[19]。

在精神系统疾病方面，有10个未被奥法妥木单抗说明书收录的ADE阳性信号，分别为失眠、睡眠障碍、抑郁情绪、精神紧张、睡眠质量差、惊恐发作、情绪改变、思维

异常、挫折容忍度降低与情感不稳定。遗憾的是目前的研究证据尚不能明确奥法妥木单抗是否存在精神系统的损害。病例报告研究表明，1例使用奥法妥木单抗治疗的慢性粒细胞白血病患者，在接受药物治疗后出现认知功能的快速减退[20]。这提示临床医生应当对患者用药后出现的精神状态的改变予以重视，必要时可干预治疗。

在胃肠道系统疾病方面，本研究发现，采用皮下注射奥法妥木单抗治疗时，有相当数量的患者出现了恶心、呕吐、肛门失禁、口腔感觉减退、舌肿胀、口腔感觉异常、过敏性肠综合征、舌痛等ADE，其中除恶心与呕吐外均未被该药的说明书所收录。建议患者可通过饮食调理、生活护理来对此进行改善，必要时可遵医嘱调整药物剂量或更换其他药物。

3.4 心血管系统疾病、血液与淋巴系统疾病相关ADE信号分析

本研究共筛选出未被奥法妥木单抗说明书收录的血液和淋巴系统疾病ADE阳性信号6个（贫血、血小板减少、血细胞减少、淋巴结病、溶血性贫血与红细胞溶解）、血管疾病ADE阳性信号4个（出血、面部潮红、四肢厥冷、淋巴水肿）、心脏系统疾病ADE阳性信号1个（房颤）。一项MS治疗药物可能导致的心血管AE评估分析结果显示，奥法妥木单抗和CD25抑制剂达克利珠单抗（daclizumab）与多种心血管AE显著相关，且在所有心脏毒性事件中，冠状动脉疾病、心力衰竭和房颤最为主要；患者使用CD20/CD25抑制剂可能会导致心力衰竭、冠状动脉疾病、房颤和心动过缓的发生风险呈不同程度的增加[21]。另在一项比较奥法妥木单抗和伊布替尼（ibrutinib）的临床试验中，1例患者所出现的房颤被证实与奥法妥木单抗的使用很可能有关，其他更为罕见AE（包括心包炎、心力衰竭和心肌梗死等）也被认为与奥法妥木单抗的使用可能相关[22]。本研究也发现有315例患者并发有房颤，但这一ADE信号并未被奥法妥木单抗说明书所收录。此外，本研究还发现在使用奥法妥木单抗治疗后，部分患者出现了血小板减少（323例）、出血（293例）与贫血（369例）的症状。因此，建议临床医生在开始使用该类药物时应首先对患者开展心电监护及心脏超声检查；临床药师在患者服用该类药物时应充分告知患者可能存在的血管疾病风险，必要时可在治疗期间定期对患者的心脏功能进行综合评估。除此之外，本研究还发现少数患者在治疗期间出现淋巴水肿（69例），考虑与患者合并的感染有关。

3.5 一般疾病和给药部位各种反应以及与原发性疾病相关ADE信号分析

根据ASCLEPIOS Ⅰ和Ⅱ期研究的安全性人群评估数据可知，奥法妥木单抗局部注射部位反应最常见的是红斑、疼痛、瘙痒和肿胀，严重程度为轻至中度；全身注射相关反应最常见的是发热、头痛、肌痛、寒战和疲劳，大多数严重程度较轻，不需要治疗[23]。有证据表明，使用镇痛药、抗组胺药或类固醇等药物进行预防并不能显著降低输注相关反应的发生频率[24]。往往首次接受奥法妥木单抗治疗的患者全身注射相关反应的发生率最高；随着注射治疗次数的增加，该类AE发生率则有所降低[23]。

本研究筛选出的234个阳性ADE信号中，神经系统疾病相关ADE信号有44个，主要包括头痛、感觉减退、头晕、震颤、感觉异常等；肌肉骨骼和结缔组织疾病相关ADE信号有20个，主要包括四肢疼痛、肌肉痛、关节痛、背痛、肌肉痉挛等；眼部疾病相关ADE信号有6个，分别为视觉模糊、视觉障碍、目痛、复视、失明和眼部不适。上述3个SOC所收录的ADE大多与原发疾病相关，原因可能与患者对药物不耐受和疾病本身进展有关。

3.6 其他系统相关ADE信号分析

除上述各SOC筛选出的ADE信号外，接受奥法妥木单抗治疗的MS患者还可能出现皮肤和皮下组织疾病以及生殖系统损伤，并且乳房疾病风险也在增加。

在皮肤和皮下组织疾病中，脱发、多汗、夜间盗汗、冷汗与敏感皮肤5个ADE阳性信号均未被奥法妥木单抗说明书收录。研究证据显示，使用奥法妥木单抗及其他靶向制剂治疗非实体瘤时可导致患者发生不同程度的皮肤损害[17]，因此临床医生应加强关注严重皮肤不良反应的发生。

目前已有的研究尚未涉及奥法妥木单抗在肾或肝功能不全患者中的药代动力学，该药是否能够造成患者肾脏和泌尿系统的负担尚不清楚，需要大量的临床应用监测数据进行佐证。本研究共筛选出肾脏和泌尿系统疾病相关ADE阳性信号8个，分别为尿失禁、尿频、肾结石、尿潴留、间质性膀胱炎、失禁、尿急与肾脏疼痛。一项涉及221例MS患者尿流动力学的检查结果显示，84例患者具有排尿功能障碍，其中最常见的是尿急和尿频；13例患者可能有肾功能障碍的风险；64例患者经历过肛门失禁；120例患者有便秘症状[25]。虽然原发疾病可导致肾脏和泌尿系统的损害，但笔者认为在奥法妥木单抗治疗期间，临床医生应当定期对患者的肾功能进行检测，以防止由于该药的使用加重患者的肾脏负担。

在生殖系统和乳房疾病方面，本研究共检测出2个ADE阳性信号，分别为月经不调与卵巢囊肿。笔者目前尚未检索到奥法妥木单抗能够对生殖系统影响的研究证据，建议哺乳期或孕龄期妇女谨慎选择。

3.7 本研究的局限性与意义

本研究具有一定的局限性：（1）FAERS是自发呈报系统，所收录的部分AE报告存在不完整、质量差和重复等现象；（2）目前本研究筛选得到的AE报告约85%来自消费者，所上报的AE只是因为上报者怀疑两者之间存在可能的关系，不一定构成药物和事件的必然因果关系。

综上所述，临床在使用奥法妥木单抗治疗MS的过

程中，除应对说明书明确收录的ADE（如疲劳、头痛、寒战、发热与疼痛等）予以足够重视外，还应对本研究筛选出的信号强度较强的ADE（如流感样疾病、血细胞减少、温度不耐受性、视神经炎与烟雾病等）格外注意。尽管本研究筛选出的107个未被说明书收录的ADE与药物之间的因果关系尚需更为广泛的临床观察数据加以验证，但奥法妥木单抗增加的感染风险、心血管疾病风险以及其可能对呼吸系统、精神系统等造成的损害亦不容忽视。

参考文献

[1] AMIN M, HERSH C M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics[J]. Neurodegener Dis Manag, 2023, 13(1): 47-70.

[2] PARK K, TANAKA K, TANAKA M. Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis and neuromyelitis optica[J]. Eur Neurol, 2014, 72(3/4): 153-156.

[3] BROWNLEE W J, GALETTA S. Optic nerve in multiple sclerosis diagnostic criteria: an aye to the eyes?[J]. Neurology, 2021, 96(4): 139-140.

[4] NOVAK A M, LEV-ARI S. Resilience, stress, well-being, and sleep quality in multiple sclerosis[J]. J Clin Med, 2023, 12(2): 716.

[5] LANE J, NG H S, POYSER C, et al. Multiple sclerosis incidence: a systematic review of change over time by geographical region[J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 63: 103932.

[6] HART F M, BAINBRIDGE J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis[J]. Am J Manag Care, 2016, 22 (Suppl 6): S159-S170.

[7] HAUSER S L, CREE B A C. Treatment of multiple sclerosis: a review[J]. Am J Med, 2020, 133(12): 1380-1390.e2.

[8] HAUSER S L, BAR-OR A, COHEN J A, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(6): 546-557.

[9] KIRA J I, NAKAHARA J, SAZONOV D V, et al. Effect of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients from Japan and Russia: phase 2 APOLITOS study[J]. Mult Scler, 2022, 28(8): 1229-1238.

[10] HAKI M, AL-BIATI H A, AL-TAMEEMI Z S, et al. Review of multiple sclerosis: epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(8): e37297.

[11] GOODIN D S. Pathogenesis of multiple sclerosis: genetic, environmental and random mechanisms[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024: jnnp-2023-333296.

[12] SOLEIMANI A, EZABADI S G, MÖHN N, et al. Influence of hormones in multiple sclerosis: focus on the most important hormones[J]. Metab Brain Dis, 2023, 38 (3): 739-747.

[13] CATALÀ-SENENT J F, ANDREU Z, HIDALGO M R, et al. A deep transcriptome meta-analysis reveals sex differences in multiple sclerosis[J]. Neurobiol Dis, 2023, 181: 106113.

[14] FLORES-GONZALEZ R E, HERNANDEZ J, TORNES L, et al. Development of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies in a relapsing multiple sclerosis patient on ofatumumab[J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 49: 102777.

[15] KANG C, BLAIR H A. Ofatumumab: a review in relapsing forms of multiple sclerosis[J]. Drugs, 2022, 82(1): 55-62.

[16] AL-YAFEAI Z, CARVAJAL-GONZÁLEZ A, ABDULJABAR H, et al. Novel multiple sclerosis agents-associated cardiotoxicity: a real-world pharmacovigilance study[J]. Int J Cardiol, 2022, 362: 153-157.

[17] MARGONI M, PREZIOSA P, FILIPPI M, et al. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives[J]. J Neurol, 2022, 269(3): 1316-1334.

[18] MERIC-BERNSTAM F, MAKKER V, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(1): 47-58.

[19] BONANNI A, BERTELLI E, MOSCATELLI A, et al. Ofatumumab-associated acute respiratory manifestations: clinical characteristics and treatment[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(4): 1146-1148.

[20] FORRYAN J, YONG J. Rapid cognitive decline in a patient with chronic lymphocytic leukaemia: a case report [J]. J Med Case Rep, 2020, 14(1): 39.

[21] ŚLADOWSKA K, KAWALEC P, HOLKO P, et al. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2022, 43 (9): 5479-5500.

[22] RANSOHOFF J D, KWONG B Y. Cutaneous adverse events of targeted therapies for hematolymphoid malignancies[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17 (12): 834-851.

[23] GÄRTNER J, HAUSER S L, BAR-OR A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: results from ASCLEPIOS Ⅰ and Ⅱ [J]. Mult Scler, 2022, 28 (10): 1562-1575.

[24] SAMJOO I A, WORTHINGTON E, DRUDGE C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis[J]. J Comp Eff Res, 2020, 9(18): 1255-1274.

[25] HENNESSEY A, ROBERTSON N P, SWINGLER R, et al. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis[J]. J Neurol, 1999, 246(11): 1027-1032.

（收稿日期：2024-01-02　修回日期：2024-08-15）

（编辑：胡晓霖）