

基于FAERS的罗米司亭和艾曲泊帕ADE信号挖掘与分析[△]

邵鑫^{1*}, 蒋先虹², 尤俊¹, 刘易陇^{1#} (1. 乐山市人民医院药学部, 四川乐山 614000; 2. 乐山市人民医院胃肠外科, 四川乐山 614000)

中图分类号 R969.3; R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)19-2391-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.15



摘要 目的 为临床安全使用血小板生成素受体激动剂类药物罗米司亭和艾曲泊帕提供参考。方法 利用美国FDA不良事件报告系统(FAERS)收集罗米司亭和艾曲泊帕从在美国上市至2022年9月30日的药物不良事件(ADE)报告,利用报告比值比(ROR)法与英国药品和健康产品管理局的综合标准法对2种药物的ADE信号进行分析。结果 共收集到罗米司亭和艾曲泊帕的ADE报告分别为14 021、4 431份,性别构成均为女性多于男性。经信号筛选,得到罗米司亭563个ADE信号,累及25个系统器官分类(SOC);艾曲泊帕433个ADE信号,累及26个SOC。2种药物发生频次最多的ADE信号均为血小板计数降低(分别为2 060、1 585例),在其药品说明书中均有记载;按信号强度排序,罗米司亭的血小板生成素水平异常(ROR值为2 268.85)和艾曲泊帕的登革病毒检测阳性(ROR值为954.50)位列第一,且均未被其药品说明书记载。结论 罗米司亭和艾曲泊帕的ADE主要累及血液及淋巴系统,且新的可疑高风险信号较多。

关键词 罗米司亭;艾曲泊帕;药品不良事件;信号挖掘;报告比值比法;综合标准法

Mining and analysis of ADE signals of romiplostim and eltrombopag based on FAERS database

SHAO Xin¹, JIANG Xianhong², YOU Jun¹, LIU Yilong¹ (1. Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Leshan, Sichuan Leshan 614000, China; 2. Dept. of Gastrointestinal Surgery, the People's Hospital of Leshan, Sichuan Leshan 614000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To provide a reference for the safe use of thrombopoietin receptor agonists romiplostim and eltrombopag in clinic. **METHODS** FDA adverse event reporting system (FAERS) in the United States was adopted to collect adverse drug event (ADE) reports of romiplostim and eltrombopag from their launch in the United States to September 30, 2022; the ADE signals of the two drugs were analyzed using the reporting odds ratio (ROR) method and the comprehensive standard method of the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **RESULTS** A total of 14 021 and 4 431 ADE reports were collected about romiplostim and eltrombopag, respectively, with a gender composition of more females than males. After signal screening, 563 ADE signals were obtained about romiplostim, involving 25 system organ classes (SOC); eltrombopag had 433 ADE signals, involving 26 SOC. The most frequently reported ADE for both drugs was platelet count decreased (2 060, 1 585 cases), which was mentioned in their drug instructions. In terms of signal intensity, romiplostim exhibited the highest signal for abnormal thrombopoietin levels (ROR of 2 268.85), while eltrombopag had the highest signal for positive dengue virus test (ROR of 954.50), with neither of these signals mentioned in their respective drug instructions. **CONCLUSIONS** The ADE of romiplostim and eltrombopag mainly affects the blood and lymphatic system, and there are many new suspicious high-risk signals.

KEYWORDS romiplostim; eltrombopag; adverse drug event; signal mining; reporting odds ratio method; comprehensive standard method

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病,其特征是血小板计数小于 100×10^9 个/L和出血风险增加。血小板生成素(thrombopoietin, TPO)被认为是血小板生成、更新和扩增的主要调节因子^[1]。TPO受体激动剂(TPO receptor agonist, TPO-RA)罗米司亭和艾曲泊帕是ITP的

二线治疗新药,能选择性地与TPO受体相互作用,加速巨核细胞的增殖和分化,用于治疗免疫性ITP、髓系白血病和再生障碍性贫血,已被欧洲和美国批准用于治疗1岁以上的慢性ITP患者^[2-3]。艾曲泊帕于2018年7月在我国获批上市,是唯一一种用于成人和12岁以上儿童的TPO-RA^[4];而罗米司亭作为慢性特发性血小板减少性紫癜的治疗药物,于2022年1月才在我国上市。自2008年美国FDA批准罗米司亭和艾曲泊帕上市以来,大量研究证明其具有良好的耐受性^[5]。然而,随着两者的临床应用越来越广泛,其上市后的不良反应报道逐渐增加,例如血栓形成、骨髓纤维化等^[4];同时,目前国内外缺少对

[△]基金项目 四川省医学会静脉血栓栓塞症防治(恒瑞)专项科研课题(No.2019HR15)

* 第一作者 药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 864649882@qq.com

通信作者 主管药师,博士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 1158124292@qq.com

TPO-RA 相关药物不良事件(adverse drug event, ADE)信号挖掘的系统研究。因此,有必要对两药的安全信号进行挖掘和分析。

美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)是一个用于收集全球自发呈报的ADE信息的数据库,其数据信息量大且对公众免费开放,能够检测药物与上报ADE之间的关联性。本文通过对美国FAERS数据库中罗米司亭和艾曲泊帕的ADE信号进行挖掘与分析,探讨TPO-RA类药物上市后的ADE发生情况,以期发现新的潜在风险信号,为该类药物的临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过OpenVigil 2.1数据平台检索美国FAERS数据库中2004年1月1日至2022年9月30日的ADE报告,导入MySQL 5.7软件进行分析,通过去重、药品名称标准化处理后得到该数据库中所有药物的ADE报告。

1.2 数据提取和筛选

分别以罗米司亭和艾曲泊帕的药品通用名和商品名为检索词在数据库中进行模糊查询,具体检索词为“romiplostim”“Nplate”“eltrombopag”“Revolade”“Promacta”。限定药物角色为首要怀疑药物(primary suspect drug, PS),检索时限为2种药物在美国的上市时间(罗米司亭上市时间为2008年8月,艾曲泊帕上市时间为2008年11月)至2022年9月30日。提取检索到的所有ADE报告中的患者性别和年龄、上报国家、药物信息、ADE和原发疾病等数据资料,并经人工再次复核,删除重复和存疑数据。

1.3 数据处理

采用《监管活动医学词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA)中的系统器官分类(system organ classes, SOC)和首选术语(preferred term, PT)对ADE进行分类和标准化,并完成相应的中英文术语映射。

1.4 数据分析

由于比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法表现出较好的敏感性,且应用广泛,而英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)的综合标准法(简称MHRA法)表现出较好的特异性^[6],因此,本研究采用ROR法和MHRA法分别计算ROR和比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR),筛选出罗米司亭和艾曲泊帕潜在的ADE信号。将ROR法中95%置信区间(confidence interval, CI)下限大于1且报告数不少于3例的事件和MHRA法中 $PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$ 且报告数不少于3例的事件定义为ADE信号。ROR及其95%CI下限的数值越大,说明信号强度越大。采用Microsoft Excel 2016软件进行统计分析。

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

经过数据清洗,本研究共检索到以罗米司亭为PS的相关ADE报告14 021份,报告数据来源于60个国家,其中上报数量排前5位的依次是美国、法国、哥伦比亚、日本、德国,中国仅上报了1份;在性别构成方面,女性(6 108份)略多于男性(5 743份);在年龄构成方面,以大于60岁患者居多,占34.81%。检索到以艾曲泊帕为PS的相关ADE报告4 431份,报告数据来源于87个国家,其中上报数量排前5位的依次是日本、印度、哥伦比亚、法国、加拿大,中国上报了35份;在性别构成方面,女性(2 329份)多于男性(1 785份);在年龄构成方面,以18~60岁患者居多,占31.91%。结果见表1。

表1 罗米司亭和艾曲泊帕相关ADE报告的基本信息

| 项目 | 罗米司亭(n=14 021) | | | 艾曲泊帕(n=4 431) | | | |
|-----------|----------------|--------|-------|---------------|--------|-------|-------|
| | 分类 | 报告数/份 | 构成比/% | 项目 | 分类 | 报告数/份 | 构成比/% |
| 性别 | 男 | 5 743 | 40.96 | 性别 | 男 | 1 785 | 40.28 |
| | 女 | 6 108 | 43.56 | 性别 | 女 | 2 329 | 52.56 |
| | 未知 | 2 170 | 15.48 | 性别 | 未知 | 317 | 7.15 |
| 年龄 | <18岁 | 330 | 2.35 | 年龄 | <18岁 | 246 | 5.55 |
| | 18~60岁 | 3 299 | 23.53 | 年龄 | 18~60岁 | 1 414 | 31.91 |
| | >60岁 | 4 881 | 34.81 | 年龄 | >60岁 | 1 369 | 30.90 |
| | 未知 | 5 511 | 39.31 | 年龄 | 未知 | 1 402 | 31.64 |
| | 未知 | 5 511 | 39.31 | 年龄 | 未知 | 1 402 | 31.64 |
| 上报国家(前5位) | 美国 | 10 282 | 73.33 | 上报国家(前5位) | 日本 | 334 | 7.54 |
| | 法国 | 410 | 2.92 | 上报国家(前5位) | 印度 | 276 | 6.23 |
| | 哥伦比亚 | 403 | 2.87 | 上报国家(前5位) | 哥伦比亚 | 263 | 5.94 |
| | 日本 | 330 | 2.35 | 上报国家(前5位) | 法国 | 200 | 4.51 |
| | 德国 | 305 | 2.18 | 上报国家(前5位) | 加拿大 | 166 | 3.75 |

2.2 不良事件信号的SOC

以“1.4”项下设置的阈值为筛选条件,逐一进行信号检测,得到以罗米司亭和艾曲泊帕为目标药物的ADE信号;经二次筛选,排除产品问题、操作并发症等与药物无关的信号,按照ADE报告数降序排列。结果显示,罗米司亭累及25个SOC,共563个ADE信号,涉及19 679例ADE;艾曲泊帕累及26个SOC,共433个ADE信号,涉及10 117例ADE。2种药物报告数量排前10位的ADE信号累及SOC情况见表2。

2.3 ADE发生频次

对以罗米司亭和艾曲泊帕为PS的ADE信号进行筛选,按照发生频次降序排列。结果显示,罗米司亭发生频次居前20位的ADE信号中,有5个未在其药品说明书中出现;艾曲泊帕发生频次居前20位的ADE信号中,有8个未在其药品说明书中出现,详见表3。

2.4 ADE信号强度

将563个罗米司亭ADE信号按ROR信号强度降序排列,结果发现排前20位的ADE信号中,有11个新的可疑高风险信号;将433个艾曲泊帕ADE信号按ROR信号强度降序排列,结果发现排前20位的ADE信号中,有17个新的可疑高风险信号,详见表4。

表2 罗米司亭和艾曲泊帕报告数排名前10位 ADE 信号的 SOC 情况

| 排序 | 罗米司亭 | | | 艾曲泊帕 | | | | |
|----|-------------------------|-------|------------|-------------|------------------|-------|------------|-------------|
| | 罗米司亭 ADE 信号的 SOC | 信号数/个 | 累计 ADE 数/例 | ADE 例数构成比/% | 艾曲泊帕 ADE 信号的 SOC | 信号数/个 | 累计 ADE 数/例 | ADE 例数构成比/% |
| 1 | 血液及淋巴系统疾病 | 61 | 3 806 | 19.34 | 各类检查 | 86 | 3 159 | 31.22 |
| 2 | 各类检查 | 66 | 3 487 | 17.72 | 血液及淋巴系统疾病 | 36 | 852 | 8.42 |
| 3 | 良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状) | 87 | 2 537 | 12.89 | 血管与淋巴管类疾病 | 26 | 814 | 8.05 |
| 4 | 血管与淋巴管类疾病 | 32 | 1 724 | 8.76 | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 23 | 684 | 6.76 |
| 5 | 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 18 | 1 247 | 6.34 | 胃肠系统疾病 | 32 | 557 | 5.51 |
| 6 | 各种手术及医疗操作 | 35 | 967 | 4.91 | 皮肤及皮下组织类疾病 | 11 | 447 | 4.42 |
| 7 | 全身性疾病及给药部位各种反应 | 26 | 863 | 4.39 | 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 8 | 431 | 4.26 |
| 8 | 各类神经系统疾病 | 42 | 850 | 4.32 | 肝胆系统疾病 | 18 | 401 | 3.96 |
| 9 | 皮肤及皮下组织类疾病 | 13 | 745 | 3.79 | 感染及侵袭类疾病 | 25 | 397 | 3.92 |
| 10 | 胃肠系统疾病 | 34 | 711 | 3.61 | 各类神经系统疾病 | 30 | 391 | 3.86 |

表3 罗米司亭和艾曲泊帕发生频次居前20位的 ADE 信号

| 序号 | 罗米司亭 | | | 艾曲泊帕 | | | | |
|----|------------------------|--------|----------------|--------------------|---------------------|--------|--------------|------------------|
| | PT | 发生频次/例 | ROR(95%CI 下限) | PRR(χ^2) | PT | 发生频次/例 | ROR(95%CI) | PRR(χ^2) |
| 1 | 血小板计数降低 | 2 060 | 19.84(18.98) | 19.08(35 251.51) | 血小板计数降低 | 1 585 | 29.68(28.21) | 27.99(41 230.66) |
| 2 | 血小板计数异常 | 1 049 | 279.37(262.45) | 273.67(272 671.70) | 血红蛋白降低 ^a | 373 | 6.31(5.70) | 6.24(1 642.59) |
| 3 | 骨髓异常增生综合征 ^a | 522 | 36.93(33.87) | 36.57(17 954.05) | 血小板计数升高 | 351 | 44.75(40.27) | 44.18(14 759.94) |
| 4 | 血小板计数升高 | 451 | 30.05(27.38) | 29.79(12 490.30) | 出血 | 268 | 8.00(7.09) | 7.93(1 622.93) |
| 5 | 深静脉血栓形成 | 432 | 5.76(5.24) | 5.72(1 681.94) | 瘀点 ^a | 263 | 52.50(46.48) | 51.99(13 095.81) |
| 6 | 血小板增多症 | 432 | 87.12(79.20) | 86.39(35 953.03) | 挫伤 ^a | 254 | 4.89(4.33) | 4.86(779.36) |
| 7 | 出血 | 417 | 6.52(5.92) | 6.47(1 929.49) | 鼻衄 | 176 | 4.80(4.14) | 4.77(525.19) |
| 8 | 挫伤 | 381 | 3.85(3.48) | 3.83(798.15) | 肺栓塞 | 165 | 3.43(2.94) | 3.41(281.85) |
| 9 | 鼻衄 | 367 | 5.27(4.75) | 5.24(1 258.21) | 牙龈出血 | 156 | 20.29(17.34) | 20.18(2 839.75) |
| 10 | 肺栓塞 | 353 | 3.85(3.47) | 3.83(739.44) | 血小板计数异常 | 140 | 67.14(56.84) | 66.79(9 021.30) |
| 11 | 瘀点 | 342 | 35.69(32.08) | 35.46(11 389.10) | 全身状况恶化 ^a | 134 | 2.11(1.78) | 2.10(77.78) |
| 12 | 血栓形成 | 295 | 5.06(4.52) | 5.04(955.79) | 流行性感冒 | 132 | 2.51(2.11) | 2.50(119.18) |
| 13 | 骨髓网状纤维化 | 271 | 534.27(471.74) | 531.45(131 897.00) | 疾病复发 ^a | 128 | 14.21(11.94) | 14.15(1 562.26) |
| 14 | 脓毒症 ^a | 269 | 2.19(1.94) | 2.18(172.85) | 血栓形成 | 118 | 3.85(3.22) | 3.84(248.31) |
| 15 | 脑血管意外 ^a | 251 | 2.55(2.26) | 2.55(235.99) | 再生障碍性贫血 | 100 | 38.80(31.87) | 38.66(3 656.23) |
| 16 | 肌痛 | 249 | 2.04(1.80) | 2.04(131.77) | 血肿 ^a | 96 | 6.55(5.36) | 6.53(449.77) |
| 17 | 急性髓系白血病 ^a | 232 | 17.97(15.79) | 17.89(3 689.28) | 口腔出血 | 95 | 23.08(18.86) | 23.00(1 995.42) |
| 18 | 胃肠出血 | 232 | 2.54(2.23) | 2.53(214.94) | 深静脉血栓形成 | 92 | 2.32(1.89) | 2.32(69.09) |
| 19 | 骨髓活检异常 ^a | 219 | 422.95(368.71) | 421.15(85 820.79) | 脑梗死 ^a | 82 | 7.69(6.19) | 7.67(475.30) |
| 20 | 骨髓纤维化 | 181 | 54.77(47.30) | 54.58(9 435.76) | 骨髓纤维化 ^a | 81 | 46.26(37.18) | 46.12(3 561.60) |

a: 药品说明书中未提及的 ADE。

3 讨论

本研究通过美国 FAERS 数据库对罗米司亭与艾曲泊帕的安全性数据进行挖掘与分析,发现 2 种药物的 ADE 信号按发生频次统计,主要集中在血液及淋巴系统,与其药品说明书及文献报道的结果相似^[7],验证了本研究的可靠性。而信号强度方面,在 ROR 值排名前 20 位的 ADE 信号中,2 种药物分别只有 9、3 种 ADE 在药品说明书中被提及,提示新的可疑高风险信号较多,临床应熟悉并予以重视。

3.1 发生 ADE 的人群特点

2 种 TPO-RA 均呈现出女性 ADE 发生例数多于男性的现象,且以 60 岁以上患者居多(虽然艾曲泊帕的 ADE 发生人群以 18~60 岁居多,但与 >60 岁患者群体 ADE 报告数量的差异不明显,这也可能与其使用人群的基数有关),提示 TPO-RA 的 ADE 可能存在性别与年龄相关性。目前国内尚无基于人口基数的 ITP 流行病学数据,国外报道女性 ITP 发病率高于男性,且 60 岁以上老年人是高发群体,老年患者致命性出血发生风险明显高于年

轻患者^[8],与本文的研究结果基本一致。几项大型流行病学研究表明,ITP 的发病率随年龄增长而增高,在 ≥65 岁的成人中达到高峰^[9]。最近的一项研究表明,接受 TPO-RA 治疗的老年 ITP 患者发生静脉血栓形成的风险比未接受这些药物的相应年龄段的 ITP 患者高 4 倍^[10]。因此,临床医师在治疗老年 TPO-RA 患者时应谨慎用药,尤其是对年龄 ≥65 岁且合并其他基础疾病的患者。

3.2 药品说明书已有的 ADE

在罗米司亭和艾曲泊帕的 ADE 信号中,血小板计数降低和血小板计数升高的发生频次均排在前列,与其药品说明书一致。此外,罗米司亭相关的血栓形成、骨髓网状纤维化、肌痛等,艾曲泊帕相关的肺栓塞、血栓形成、再生障碍性贫血等也均是其药品说明书收录的 ADE。罗米司亭和艾曲泊帕的药品说明书中提示药物导致的头晕头痛、关节痛、肢体疼痛等轻微 ADE 是十分常见的,而治疗停止后血小板减少复发(一些患者发生血小板减少的严重程度甚至高于 TPO-RA 治疗前)及血小板增多、肺栓塞等是相对少见的,相关研究也表明停

表4 罗米司亭和艾曲泊帕ROR值排前20位的ADE信号

| 序号 | 罗米司亭 | | | 艾曲泊帕 | | | |
|----|----------------------------|-------|------------------|---------------------------|------|----------------|------------------|
| | PT | 报告例数 | ROR(95%CI下限) | PT | 报告例数 | ROR(95%CI) | PRR(χ^2) |
| 1 | TPO水平异常 ^a | 3 | 2 268.85(601.89) | 登革病毒检测阳性 ^a | 3 | 954.50(293.92) | 954.39(2 637.40) |
| 2 | 抗血小板抗体阴性 ^a | 4 | 1 861.66(606.99) | 脾功能减退 ^a | 3 | 347.09(110.05) | 347.05(1 004.72) |
| 3 | 黏性血小板综合征 ^a | 4 | 1 152.46(395.58) | 总铁结合力异常 ^a | 3 | 330.40(104.84) | 330.37(957.49) |
| 4 | 关节中毒 | 4 | 1 100.07(379.07) | 肠绞痛 | 5 | 293.71(120.88) | 293.66(1 421.86) |
| 5 | 网硬蛋白升高 | 33 | 924.89(641.14) | 转铁蛋白异常 ^a | 3 | 223.13(71.17) | 223.10(650.65) |
| 6 | 精子浓度异常 ^a | 3 | 907.54(269.67) | 亚硝酸盐尿 ^a | 3 | 212.11(67.69) | 212.09(618.82) |
| 7 | 红绀病 | 5 | 775.71(305.73) | 慢性咬颊 ^a | 3 | 190.90(60.99) | 190.88(557.36) |
| 8 | 冷纤维蛋白原血症 ^a | 5 | 703.55(278.66) | 有核红细胞 ^a | 8 | 148.06(73.71) | 148.02(1 153.28) |
| 9 | 巨核细胞异常 ^a | 8 | 645.43(311.34) | 巨核细胞减少 ^a | 6 | 141.71(63.35) | 141.68(827.90) |
| 10 | 骨髓网状纤维化 | 271 | 534.27(471.74) | 网硬蛋白升高 ^a | 3 | 139.68(44.74) | 139.67(408.05) |
| 11 | 骨髓活检异常 | 219 | 422.95(368.71) | 带状中性粒细胞百分比降低 ^a | 3 | 132.67(42.51) | 132.66(387.51) |
| 12 | 速发严重过敏性输血反应 | 4 | 384.15(139.82) | 肠系膜水肿 ^a | 5 | 131.66(54.52) | 131.64(640.87) |
| 13 | 肾上腺扫描异常 ^a | 8 | 366.72(179.63) | 骨髓病性贫血 | 3 | 120.99(38.79) | 120.98(353.23) |
| 14 | 血涂片检查异常 ^a | 27 | 338.37(229.63) | 人绒毛膜促性腺激素异常 ^a | 3 | 119.73(38.38) | 119.71(349.52) |
| 15 | 血管性血友病因子抗原增加 ^a | 5 | 288.12(117.47) | 肠移植排斥 ^a | 4 | 108.06(40.37) | 108.04(420.25) |
| 16 | 血小板计数异常 | 1 049 | 279.37(262.45) | 女性乳腺病变 ^a | 15 | 106.43(64.00) | 106.37(1 551.32) |
| 17 | 产生中和抗体 | 16 | 275.87(167.13) | 肿瘤克隆进化 ^a | 4 | 96.87(36.20) | 96.85(376.27) |
| 18 | 血小板破坏增加 ^a | 9 | 275.04(141.01) | 巨核细胞异常 ^a | 4 | 92.75(34.67) | 92.73(360.07) |
| 19 | 血管性血友病因子活动性增加 ^a | 5 | 232.71(95.25) | 未分化缔结组织病 ^a | 6 | 90.56(40.55) | 90.54(527.11) |
| 20 | 气管肿瘤 | 3 | 229.76(72.54) | 盆腔出血 | 6 | 84.85(38.00) | 84.83(493.43) |

a: 药品说明书中未提及的ADE。

药后其ADE似乎大多是轻微和可逆的^[2],与本研究真实世界的结果有差异,这可能与上报者倾向性报告相对严重、罕见的ADE有关。

ITP患者自身存在血栓形成的高风险,且会因TPO-RA的治疗而加剧。研究显示,TPO-RA在治疗过程中会增加患者静脉和动脉的血栓形成,甚至发生矢状窦和门静脉血栓^[11-12]。1例ITP患者在用药期间出现肺部和心脏血栓形成,并伴随血小板计数快速增加^[13];也有抗磷脂综合征伴ITP病例患者发生严重血小板增多症和血栓形成的报道^[14]。此外,即使患者没有罹患肾病,使用艾曲泊帕后仍可能诱发肾静脉血栓栓塞,其血小板计数此时可能在降低^[15]。这可能与TPO-RA增加了ITP患者中磷脂依赖性微囊泡相关凝血酶的生成,导致或加剧先前存在的高凝状态有关^[16]。因此,对于血栓形成的高风险患者,在治疗ITP期间可能需要个体化TPO-RA给药和进行血小板监测。另外,有证据表明,TPO-RA类药物尤其是罗米司亭容易诱发骨髓纤维化,且纤维化程度与用药时间和患者年龄有关^[17],因此建议使用该类药物的患者每年/每半年进行一次骨髓活检随访。

3.3 新的ADE风险信号

本研究对罗米司亭和艾曲泊帕信号强度排前20位的ADE报告进行分析,分别发现了11个和17个新的可疑高风险信号。

罗米司亭的TPO水平异常、抗血小板抗体阴性、黏性血小板综合征、精子浓度异常、冷纤维蛋白原血症的ROR值均较高。其中TPO水平异常是罗米司亭信号最强的ADE。目前认为ITP起源于多种因素,而TPO活性降低已被确定为主要原因^[18]。罗米司亭通过刺激造血干细胞上的TPO受体来促进血小板生成,并且该药是唯

一与内源性TPO在同一位点结合的TPO-RA^[19],这可能是其导致TPO水平异常的原因之一。考虑到上述ADE信号与ITP疾病本身及疾病进展的相关性强,建议临床在使用罗米司亭的过程中要密切关注患者TPO水平和原发疾病进展情况,若发生TPO水平异常或上述ADE,应及时进行甄别并采取干预措施。

艾曲泊帕新的ADE信号中,登革病毒检测阳性的信号强度最高,其次是脾功能减退、总铁结合力异常、转铁蛋白异常、亚硝酸盐尿等。目前尚无艾曲泊帕致登革病毒检测阳性的病例报道和相关研究,但美国FAERS数据库可见到3份ADE报告。艾曲泊帕能够结合金属铁,且可以减少白血病细胞中的不稳定铁。已有体外研究证明,艾曲泊帕是通过肝细胞、心肌细胞和胰腺细胞系的细胞铁动员成为细胞或细胞外铁的强大螯合剂^[20],但需进一步体内研究证实。最近,Zhao等^[21]在队列研究中证明了血浆铁水平升高与艾曲泊帕治疗有关,但为非毒性的高铁血红蛋白血症。登革病毒可引起人类登革热等疾病,严重者甚至会加重原发疾病进展,因此临床医师应对艾曲泊帕的该项ADE有所了解,在临床实践中注意鉴别;此外,还应对患者脾功能、血清总铁结合力、转铁蛋白进行监测,对以上ADE及时进行甄别。

本研究尚存在不足之处:(1)美国FAERS数据库大、覆盖人群广但数据完整性差,无法对用药时间、给药剂量等进行更详细的分析;(2)美国FAERS数据库中的ADE报告存在少报、漏报情况,这可能导致部分ADE信号被低估或高估;(3)信号挖掘结果只能提示ADE风险增加的潜在可能,其因果关系还需结合文献和临床使用情况进一步验证。

综上所述,本研究基于美国FAERS数据库,对2种

TPO-RA类药物的ADE信号进行了挖掘与分析,发现罗米司亭与艾曲泊帕的ADE主要累及血液及淋巴系统;发生频次位居前列的ADE信号均与血小板有关,与其药品说明书基本一致;根据各自的ADE信号强度判断,罗米司亭的TPO水平异常和艾曲泊帕的登革病毒检测阳性排在首位,且均为其药品说明书未提及的ADE。虽然信号挖掘结果只能提示ADE风险增加的潜在可能,其因果关系还需进一步验证,但新的风险信号的发现,可为临床实践提供更多信息,也提示临床医务人员予以高度关注,如发生相关ADE,应及时采取干预措施,从而保障患者用药安全。

参考文献

- [1] PALANDRI F, ROSSI E, BARTOLETTI D, et al. Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2021, 138(7):571-583.
- [2] BIDIKA E, FAYYAZ H, SALIB M, et al. Romiplostim and eltrombopag in immune thrombocytopenia as a second-line treatment[J]. *Cureus*, 2020, 12(8):e9920.
- [3] MENG F Q, CHEN X Q, YU S J, et al. Safety and efficacy of eltrombopag and romiplostim in myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:582686.
- [4] GHANIMA W, COOPER N, RODEGHIRO F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later[J]. *Haematologica*, 2019, 104(6):1112-1123.
- [5] LOZANO M L, RODEGHIRO F. Thrombopoietin receptor agonist in chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(3):e168-e169.
- [6] 李莉, 杨卓, 杨佳, 等. 基于FAERS的阿达木单抗相关不良事件风险信号挖掘[J]. *中国药房*, 2022, 33(16):2006-2011.
LI L, YANG Z, YANG J, et al. Risk signal mining of adverse events related to adalimumab based on FAERS[J]. *China Pharm*, 2022, 33(16):2006-2011.
- [7] 曹珊珊, 关月, 张筱芳, 等. 血小板生成素受体激动剂致不良反应的文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(1):34-38.
CAO S S, GUAN Y, ZHANG X F, et al. Literature analysis of adverse drug reaction induced by thrombopoietin receptor agonists[J]. *China Drug Appl Monit*, 2022, 19(1):34-38.
- [8] 侯明, 胡豫. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南:2020年版[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8):617-623.
HOU M, HU Y. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia in adults: 2020 edition[J]. *Chin J Hematol*, 2020, 41(8):617-623.
- [9] LOZANO M L, MINGOT-CASTELLANO M E, PERERA M M, et al. A decade of changes in management of immune thrombocytopenia, with special focus on elderly patients[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2021, 86:102505.
- [10] CASTELLI R, GIDARO A, DELILIERI G L. Risk of thrombosis in elderly immune primary thrombocytopenic patients treated with thrombopoietin receptors agonists[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50(4):903-907.
- [11] KAWANO N, HASUIKE S, IWAKIRI H, et al. Portal vein thrombosis during eltrombopag treatment for immune thrombocytopenic purpura in a patient with liver cirrhosis due to hepatitis C viral infection[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2013, 53(2):151-155.
- [12] MULLA C M, RASHIDI A, LEVITOV A B. Extensive cerebral venous sinus thrombosis following a dose increase in eltrombopag in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Platelets*, 2014, 25(2):144-146.
- [13] ANDIC N, GUNDUZ E, AKAY O M, et al. Cardiac and pulmonary thrombosis during multidrug treatment in an idiopathic thrombocytopenic purpura patient[J]. *Platelets*, 2014, 25(1):69-70.
- [14] OO Z, MANVAR K, WANG J C. Eltrombopag-induced thrombocytosis and thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome and immune thrombocytopenic purpura [J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2022, 10:23247096211060581.
- [15] WU C, ZHOU X M, LIU X D. Eltrombopag-related renal vein thromboembolism in a patient with immune thrombocytopenia: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(11):2611-2618.
- [16] GARABET L, GHANIMA W, HELLMUM M, et al. Increased microvesicle-associated thrombin generation in patients with immune thrombocytopenia after initiation of thrombopoietin receptor agonists[J]. *Platelets*, 2020, 31(3):322-328.
- [17] GHANIMA W, GEYER J T, LEE C S, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up[J]. *Haematologica*, 2014, 99(5):937-944.
- [18] QURESHI K, PATEL S, MEILLIER A. The use of thrombopoietin receptor agonists for correction of thrombocytopenia prior to elective procedures in chronic liver diseases: review of current evidence[J]. *Int J Hepatol*, 2016, 2016:1802932.
- [19] GILREATH J, LO M, BUBALO J. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs): drug class considerations for pharmacists[J]. *Drugs*, 2021, 81(11):1285-1305.
- [20] VLACHODIMITROPOULOU E, CHEN Y L, GARBOWSKI M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron (III) alone or combined with a second chelator[J]. *Blood*, 2017, 130(17):1923-1933.
- [21] ZHAO Z, SUN Q, SOKOLL L J, et al. Eltrombopag mobilizes iron in patients with aplastic anemia[J]. *Blood*, 2018, 131(21):2399-2402.

(收稿日期:2023-01-09 修回日期:2023-08-17)

(编辑:胡晓霖)