

基于FAERS数据库的艾曲波帕药物不良事件信号挖掘研究

丁艳, 黄开洋, 杨果, 张渊*, 黎丹*

浙江省人民医院毕节医院(毕节市第一人民医院)药剂科, 浙江 毕节

收稿日期: 2024年2月17日; 录用日期: 2024年3月18日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

目的: 通过挖掘美国食品药品监督管理局不良事件呈报系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库中关于艾曲波帕(ETP)的相关数据, 探讨该药潜在的不良反应, 为临床安全用药提供依据。方法: 提取FAERS数据库2017年第1季度至2022年第4季度共24个季度中上述药物的报告, 运用报告比值法(ROR法)和综合标准法(MHRA法)联合检验, 再利用MedDRA术语集汉化及系统器官归类对结果标化。结果: 共检出21,666次以ETP为首的不良反应(ADE)报告, 检测得到18,761个有效ADE信号, 共累及27个不同系统器官(SOC), 主要集中在各类检查、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病等。结论: 临床应用ETP药物时需监测患者血小板变化情况, 密切监护患者生命体征; 具有骨髓网状纤维化等相关基础疾病的患者需加强评估, 以保证临床合理用药。

关键词

艾曲波帕, FAERS数据库, 报告比值法(ROR法), 不良事件

Research on Signal Mining of Eltrombopag Adverse Events Based on FAERS Database

Yan Ding, Kaiyang Huang, Guo Yang, Yuan Zhang*, Dan Li*

Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital Bijie Hospital (The First of People's Hospital of Bijie), Bijie Zhejiang

Received: Feb. 17th, 2024; accepted: Mar. 18th, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Objective: To explore the potential adverse reactions of eltrombopag by (ETP) mining the FDA

*通讯作者。

文章引用: 丁艳, 黄开洋, 杨果, 张渊, 黎丹. 基于 FAERS 数据库的艾曲波帕药物不良事件信号挖掘研究[J]. 药物资讯, 2024, 13(2): 118-124. DOI: 10.12677/pi.2024.132015

adverse event reporting system (FAERS) database to provide evidence for the safe use of these drugs in clinical settings. **Methods:** The reports of the above-mentioned drugs in the 24 quarters from the first quarter of 2017 to the fourth quarter of 2022 were extracted from the FAERS database, and the reported ratio method (ROR method) and the comprehensive standard method (MHRA method) were used to jointly test, and then use the MedDRA terminology set Chinese and system organ classification standardized the results. **Results:** Totally 21,666 ADE with ETP as the primary suspected drug were retrieved as the original data. A total of 18,761 ADE signals were obtained from the ETP. The signals involved 27 different system organs (SOC). The ADEs of different ETP was mainly involved in “various types of tests”, “systemic disease and various reactions at the site of administration” and “gastrointestinal diseases”. **Conclusion:** The clinical use of ETP requires monitoring of blood and the vital signs of patients were closely monitored, white blood cell counts, patients with underlying diseases such as myelorecticular fibrosis need to be evaluated to ensure rational drug use.

Keywords

Eltrombopagby, FAERS Database, Reporting Odds Ratio (ROR), Adverse Events

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

艾曲泊帕(eltrombopagby, ETP)为二代促血小板生成药,也是唯一获批治疗免疫性血小板减少症(immune thrombocyto-penia, IPT)的口服小分子、非肽类血小板生成素受体(thrombopietin receptor, TPO-R)激动剂,但该药物在带来生存获益的同时,也会对其他正常组织造成不同程度的损害[1],限制其临床应用。美国FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event ReportingSystem, FAERS)是一个公开的网络数据库,美国食品和药品管理局自呈报系统是其报告来源,现已成熟应用于药物警戒研究领域[2]。虽然国内外对ETP药物安全性相关报道众多[3][4],而这些对ETP不良事件(Adverse drug event, ADE)的分析局限于文献报道和临床观察研究,缺少信号挖掘研究。因此,笔者通过数据挖掘寻找ETP的ADE信号,发现新的ADE信号,弥补说明书不足,为安全用药提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源

在FAERS数据库中提出2017年第1季度至2023年第3季度共27个季度的数据文档,包括人口统计信息、药品使用信息、反应术语、疑似药物的治疗起止日期、患者结局、报告来源、用药指征及删除病例,导入MySQL软件,去重并筛选出用药名称为“ELTROMBOPAG”、“PROMACTA”、“ELBONIX”、“ALVAIZ”为“首要怀疑药物”的报告。

2.2. 计算方法

运用比例失衡法中的报告比值法(ROR法)和综合标准法(MHRA法)联合检验,计算ROR值、PRR值和 χ^2 ,数值越大信号强度越高;即目标药物与目标ADE间的统计学相关性越强,见表1、表2。

Table 1. Fourfold table of measures of disproportionality**表 1.** 比例失衡法所用四格表

药品种类	目标不良反应报告数	其他不良反应报告数	合计
目标药物	a	b	$a + b$
其他药物	c	d	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$N = a + b + c + d$

Table 2. Formulas and threshold values of ROR and MHRA**表 2.** ROR 法和 MHRA 法公式及阈值

方法	公式	信号检出标准
	$ROR = (a/c)/(b/d)$	$a \geq 3$;
ROR	$ROR\ 95\%CI = \exp\left(\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}\right)$	ROR 的 95% CI 下限 > 1 , 则提示生成一个信号
	$PRR = [a/(a + b)]/[c/(c + d)]$	$a \geq 3$;
MHRA	$x^2 = \frac{\left(ab - cd - \frac{N}{2}\right)^2 \times N}{(a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)}$	PRR 值 ≥ 2 ; $x^2 \geq 4$, 则提示生成一个信号

2.3. 标准化

将结果按照《药事管理标准医学术语集》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)中药物不良反应术语集的首选术语(preferred term, PT)相匹配,再对照首选系统器官分类(system organ class, SOC)进行映射[5]。

3. 结果

3.1. ADE 报告的基本信息

目标时段共计 ADE 报告 21,666 例,其中 ETP 为首要怀疑药物的唯一报告有 2009 例,见表 3。由表可见 ADE 上报人数中,男女比例相差不大。在已知年龄的患者中,主要集中在 65 岁以上患者,构成比为 30.91%。上报国家以美国为主,构成比为 65.01%。

Table 3. Basic information of ADE reports**表 3.** ADE 报告的基本信息

基本信息	艾曲波帕		
	分类	ADE 例数	构成比%
合计		2009	100%
性别	男/例	772	38.43%
	女/例	608	30.26%
	未知	629	31.31%
年龄/岁	<18	65	3.24%
	18~64	546	27.18%
	≥ 65	621	30.91%
	未知	777	38.68%

续表

报告国家	美国	1306	65.01%
	法国	19	0.95%
	日本	100	4.98%
	德国	31	1.54%
	意大利	18	0.90%
	其它国家	535	26.63%
上报年份	2017年	138	6.87%
	2018年	147	7.32%
	2019年	158	7.86%
	2020年	145	7.22%
	2021年	301	14.98%
	未知	1120	55.75%

3.2. ADE 信号累及系统器官分类

去重后得到阳性信号共 610 个，共累及 27 个 SOC (见图 1)。其中，ETP 的信号累及全身性疾病及给药部位各种反应的报告居首位，共 4810 例，构成比为 25.64%；其次是各类检查，共计 2972 例，约占 15.84%；第三位是胃肠道系统疾病，共有 1460 例，约占 7.78%，余下依次为各类神经系统疾病、代谢及营养类疾病、良性、恶性及性质不明的肿瘤、呼吸系统、胸及纵隔疾病、感染及侵染类疾病、心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病等。

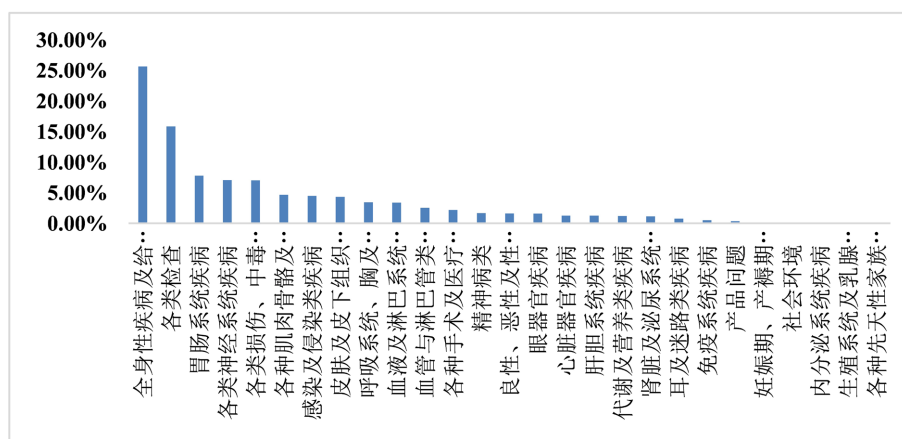


Figure 1. Proportion of reported cases of ETP involving systemic ADE

图 1. ETP 累及器官系统 ADE 发生例数构成比

3.3. ADE 报告和信号情况

ETP 共检出阳性信号 254 个，共累及 27 个系统器官按报告数和信号强度(ROR 值的 95% CI 下限)对前 20 位 PT 排序，见表 4 和表 5，其中骨髓网状纤维化的信号强度最强，ROR 为 592.7956119，且未在说明书中收录。其次为血小板计数升高或降低，阵发性夜间血红蛋白尿。报告数量前 20 位 PT 排序可发现死亡的报告数量最多，为 1667 个。

Table 4. Top 20 PTs by signal strength
表 4. 信号强度前 20 位 PT 排序

No.	PT	ETP	
		报告数量	95% CI (ROR)下限
1	骨髓网状纤维化*	17	592.7956119
2	血小板计数升高	453	495.1694838
3	血小板计数降低	1421	460.4158862
4	阵发性夜间血红蛋白尿*	12	210.1869944
5	血小板计数异常	133	209.1168483
6	血小板疾病	57	198.7455122
7	克隆进化*	5	160.8022946
8	脾脏手术	3	139.3362857
9	血小板凝集试验	3	120.6357971
10	巨核细胞异常	3	113.0493551
11	死亡	1667	99.31372007
12	肠系膜血肿	3	93.45787139
13	骨髓纤维化*	35	83.01143947
14	脾切除术	14	79.94199146
15	免疫性血小板减少症	27	78.85894001
16	再生障碍贫血*	43	74.67086356
17	血小板增多症	33	69.76433302
18	说明书注明的药物与食物间相互作用类用药错误	8	67.95385295
19	产品供应问题	34	52.15891567
20	免疫性血小板减少症	34	48.83513333

Table 5. Top 20 PTs by the number of reports
表 5. 报告数量前 20 位 PT 排序

No.	PT	ETP	
		报告数量	95% CI (ROR)下限
1	死亡	1667	99.31372007
2	血小板计数降低	1421	460.4158862
3	药物无效	683	6.415046377
4	血小板计数升高	453	495.1694838
5	疲劳	432	6.219110013
6	头痛*	384	6.636911025
7	恶心	320	4.374277056
8	腹泻	295	4.755002008
9	难受	245	5.028384468

续表

10	产品用于未经批准的适应症	236	10.27041804
11	皮疹	200	4.61520564
12	头晕	183	3.59296575
13	住院治疗	178	11.27730405
14	感染性肺炎*	178	5.288066722
15	乏力	167	4.298991457
16	关节痛	163	3.883788964
17	疼痛	163	2.482173165
18	肢体疼痛	158	4.798672478
19	脱发	147	5.937937202
20	瘙痒	146	4.032488682

注：*为说明书中未收录的药品不良事件。

4. 讨论

本研究通过 FAERS 数据库对 EPT ADE 信号进行挖掘，共得到首要怀疑药物为 21,666 例，上报国家以美国为主；本研究纳入的报告中，ETP 不良事件发生均集中于 65 岁以上，这可能提示老年是否为 ETP 不良事件发生的危险因素需进一步验证。

ETP 产生的 ADE 信号与药品说明书[6]重合性较好，证明了本研究方法的可靠性。其结果显示：a. SOC 项分布广泛；比较相似的是在胃肠系统疾病，全身性疾病及给药部位各种反应项中两药 ADE 构成比都较大，包括疼痛，发热，乏力等 4809 个 PT，其中，上报例数最多的为死亡，共计 1667 例(ROR = 111.57, $X^2 = 30991.18$)，信号强度较高，虽然这与患者本身的基础疾病可能相关，目前尚无关于艾曲波帕使用后直接导致死亡的文献报道，但也提示临床在用药过程中需密切监测血压、脉搏、呼吸等生命体征[7]。

此外，值得注意的是 EPT 说明书提示该药无需根据患者肾功能情况调整用药剂量。本文研究结果显示 EPT 致肾脏及泌尿系统疾病的上报病例较多，共计 202 例，其中肾功能损害 28 例(ROR = 3.62, $X^2 = 52.23$)，肾衰 28 例(ROR = 2.06, $X^2 = 51.73$)，肾脏疾病 26 例(ROR = 5.79, $X^2 = 101.79$)。但目前尚无 ETP 在肾脏系统方面安全性的更多报道和数据，但临床在用药过程中仍需监测。研究数据显示 ETP 致骨髓网状纤维化的 95% CI (ROR) 下限最高，说明骨髓网状纤维化的发生和 ETP 的使用高度相关。骨髓网状纤维化是一种骨髓增生性肿瘤(MPN) [8]，其特征是干细胞来源的克隆性骨髓增生，通常但并非总是伴有 JAK2、CALR 或 MPL 突变；其他特征包括骨髓网状蛋白/胶原纤维化、炎性细胞因子表达异常、贫血、肝脾肿大、髓外造血(EMH)、全身症状、恶病质、白血病进展风险和生存期缩短；当巨核细胞受到刺激时，它们会释放转化生长因子- β 和其他细胞因子，促进成纤维细胞合成胶原蛋白[9]。也有学者[10]认为是通过骨髓中血小板生成素的过表达诱导的巨核细胞刺激而发生的。一项回顾性研究结果显示[11]，2 例患者出现中度至重度纤维化。其中一名患者的骨髓检查结果在患者退出研究后逆转。通过使用欧洲共识量表对纤维化程度进行评分，52% 的患者并未发生纤维化，41% 的患者骨髓纤维化评分为 1。目前关于 ETP 致骨髓网状纤维化的数据有限，但有相关基础疾病的患者在使用 ETP 仍需谨慎，加强监测。

5. 结论

本研究运用 ROR 法和 MHRA 法，将 FAERS 数据库中 ETP 不良反应信号进行数据挖掘，其结果与

对应的药品说明书重合度较好,也发现了新的说明书未收录的药品不良反应。其 ADE 累及系统器官存在明显差异,主要与全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病的关联性更强;以上结果供临床参考。

项目支持

毕科合重大专项(2023)2-1。

参考文献

- [1] 牛子冉,左玮,邹羽真,等.艾曲泊帕治疗儿童慢性免疫性血小板减少症的临床效果[J].临床药物治疗杂志,2020,18(7):5-10.
- [2] 程艺,陈晨,余春飞,等.基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库的他克莫司致药品不良反应信号挖掘与分析[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(5):620-624.
- [3] Townsley, D.M., Scheinberg, P., Winkler, T., Desmond, R., Dumitriu, B., Rios, O., Weinstein, B., Valdez, J., Lotter, J., Feng, X., Desierto, M., Leuva, H., Bevans, M., Wu, C., Larochelle, A., Calvo, K.R., Dunbar, C.E. and Young, N.S. (2017) Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1540-1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613878>
- [4] Bussel, J.B. and Pinheiro, M.P. (2011) Eltrombopag. *Hematopoietic Growth Factors in Oncology*, **157**, 289-303. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7073-2_17
- [5] Poluzzi, E., Raschi, E., Piccinni, C., et al. (2012) Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS). <https://doi.org/10.5772/50095>
- [6] 邵鑫,蒋先虹,尤俊,等.基于FAERS的罗米司亭和艾曲泊帕 ADE 信号挖掘与分析[J].中国药房,2023,34(19):2391-2395.
- [7] 郭佳栋,张雪梅,刘影,等.基于数据挖掘技术对胃癌化疗药物不良反应关联性研究[J].药物流行病学杂志,2017,26(1):46-49.
- [8] Tefferi, A. (2023) Primary Myelofibrosis: 2023 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*, **98**, 801-821. <https://doi.org/10.1002/ajh.26857>
- [9] Zahr, A.A., Salama, M.E., Carreau, N., Tremblay, D., Verstovsek, S., Mesa, R., Hoffman, R. and Mascarenhas, J. (2016) Bone Marrow Fibrosis in Myelofibrosis: Pathogenesis, Prognosis and Targeted Strategies. *Haematologica*, **101**, 660-671. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.141283>
- [10] Kim, T.O., Despotovic, J. and Lambert, M.P. (2018) Eltrombopag for Use in Children with Immune Thrombocytopenia. *Blood Advances*, **2**, 454-461. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010660>
- [11] Tadmor, T., Shvidel, L., Aviv, A., Ruchlemer, R., Bairey, O., Yuklea, M., Herishanu, Y., Braester, A., Rahimi-Levene, N., Vernea, F., Ben-Ezra, J., Bejar, J. and Polliack, A. (2013) Israeli CLL Study Group. Significance of Bone Marrow Reticulin Fibrosis in Chronic Lymphocytic Leukemia at diagnosis: A Study of 176 Patients with Prognostic Implications. *Cancer*, **119**, 1853-1859. <https://doi.org/10.1002/cncr.27930>