

基于美国FAERS数据库的阿巴西普不良事件信号挖掘与分析

高茂威^{1*}, 杨小娟², 纵尚尚¹(1. 皖北煤电集团总医院药学部, 安徽 宿州 234000; 2. 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)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)15-1884-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.18



摘要 目的 为阿巴西普的临床安全使用提供参考依据。方法 以美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库为基础,以药品通用名“abatacept”与商品名“Orencia”作为检索关键词,检索首要怀疑药物为阿巴西普的药物不良事件(ADE)信号,并采用比例失衡法中的报告比值比法和比例报告比值法以及Excel 2020软件对信号进行挖掘与分析。结果 共检索出阿巴西普ADE报告93 189份,以女性病例(75.98%)为主,年龄主要集中于18~64岁(35.17%);数据上报的主要国家为美国(47.41%)与加拿大(30.59%),上报的数量总体呈逐年递增的趋势。共筛选出ADE信号3 092个,其中与阿巴西普的药品说明书描述相似的是与原发疾病相关的ADE信号,如类风湿性关节炎、关节痛、关节肿胀等;其次是与输液反应相关的ADE信号,包括疼痛、乏力、皮疹等。所有筛选出的ADE信号共涉及27个系统器官分类,主要为全身疾病及给药部位各种反应,肌肉骨骼和结缔组织疾病,伤害、中毒和手术并发症,感染和侵袭类疾病,胃肠疾病,神经系统疾病,呼吸、胸腔和纵隔疾病,心脏疾病,良性、恶性和未特指的肿瘤,生殖系统和乳腺疾病等。报告例数排前50位的ADE信号中未被阿巴西普药品说明书收录的共有22个,包括乏力、药物不耐受、腹部不适、肿胀、红斑狼疮、周围肿胀、天疱疮、腹泻、肝酶升高与下呼吸道感染等。结论 临床在使用阿巴西普的过程中应格外注意感染及其致癌性,同时评估患者的呼吸及心血管系统疾病风险,当患者合并这2类基础疾病时,应权衡利弊后谨慎选用;此外,该药在神经、胃肠及生殖系统的ADE也不容忽视。

关键词 阿巴西普; 药物不良事件; 数据挖掘; 药物不良反应; 比例失衡法

Signal mining and analysis of adverse drug events of abatacept based on FAERS database

GAO Maowei¹, YANG Xiaojuan², ZONG Shangshang¹(1. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Wanbei Coal Power Group, Anhui Suzhou 234000, China; 2. Office of Drug Clinical Trial Institutions, General Hospital of Wanbei Coal Power Group, Anhui Suzhou 234000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide a reference for the safe use of abatacept in clinic. **METHODS** Based on the United States FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database, the generic name of the drug “abatacept” and the trade name “Orencia” were used as the search keywords to retrieve drug adverse event (ADE) signal of abatacept as primary suspected drug. The reported odds ratio method and proportional reporting ratio method in the proportional imbalance method and Excel 2020 software were used to mine and analyze the signals. **RESULTS** A total of 93 189 abatacept-induced ADE reports were retrieved, mainly female cases (75.98%), and the age was mainly concentrated in 18-64 years old (35.17%); main countries reporting data were the United States (47.41%) and Canada (30.59%), and the number of reports was generally increasing year by year. A total of 3 092 ADE signals were screened, of which the signals associated with the primary disease were similar to those described in the drug instruction of abatacept, such as rheumatoid arthritis, arthralgia, joint swelling, etc.; followed by ADE signals related to infusion reactions, including pain, fatigue, rash, etc. All selected ADE signals involved 27 system organ classes, mainly involved systemic diseases and drug site conditions, musculoskeletal and connective tissue diseases, injury, poisoning and surgical complications, infections and invasive diseases, gastrointestinal diseases, neurological diseases, respiratory, thoracic and mediastinal diseases, heart diseases, benign, malignant and unspecified tumors and reproductive system and breast diseases, etc. A total of 22 ADE signals were not included in the drug instructions of abatacept among the top 50 ADE signals in the number list of reported cases, including fatigue, drug intolerance, abdominal discomfort, swelling, lupus erythematosus, peripheral swelling, cell sores, diarrhea, elevated liver enzymes and lower respiratory tract infection, etc. **CONCLUSIONS** In the process of clinical use of abatacept, special attention should be paid to infection and its carcinogenicity, while assessing the risk of respiratory and cardiovascular system diseases in patients; when patients suffer from these two underlying diseases, the pros and cons should be weighed carefully before selecting drug; in addition, the drug-induced ADE in the neurological, gastrointestinal and reproductive system cannot be ignored.

* 第一作者 主管药师。研究方向:临床药学、药物警戒。E-mail: 403349212@qq.com

KEYWORDS abatacept; adverse drug events; data mining; adverse drug reactions; proportional imbalance method

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种全身性自身免疫性疾病,可引起身体多个关节以及其他器官的疼痛和肿胀^[1]。RA属异质性疾病,在具有相同的正式诊断或跨越不同疾病阶段的个体之间,具有不同的临床表现和发病机制。如果治疗不足,RA还可导致关节损伤的累积和不可逆转的残疾^[2]。阿巴西普(abatacept)是一种生物制剂,是由人细胞毒性T淋巴细胞相关抗原的胞外结构域与人免疫球蛋白G1的一个Fc段相连组成的融合蛋白^[3]。临床及临床前研究数据表明,使用阿巴西普治疗RA的患者,其血清可溶性白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)受体、IL-6、类风湿因子和C反应蛋白的水平呈剂量依赖性降低,血清中基质金属蛋白酶3的水平也明显降低^[4]。该药可减轻RA疼痛症状,延缓骨结构破坏进程,改善关节功能,适用于对一种或多种抗风湿药(如甲氨蝶呤或肿瘤坏死因子拮抗剂)治疗无效的中度至重度活动性RA^[5]。此外,该药联合其他免疫抑制剂可用于成人及2岁以上儿童预防急性移植物抗宿主病,主要适用于非血缘造血干细胞移植患者^[6]。阿巴西普注射液在2005年获得美国FDA批准用于RA、幼年特发性关节炎和银屑病关节炎的治疗。2020年,阿巴西普注射液在我国上市,获批用于RA的治疗。在一项纳入3 882例患者的安全性分析报告中,阿巴西普主要的严重药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)为感染,其他不良反应还包括皮肤和皮下组织疾病,呼吸系统、胸腔和纵隔疾病,胃肠疾病,肝胆疾病等^[7]。由于阿巴西普在国内上市使用的时间相对较短,重视其临床安全性的评估至关重要。鉴于此,本研究以美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库中的数据为基础,对阿巴西普的药物不良事件(adverse drug event, ADE)信号进行挖掘与分析,旨在为临床用药的安全性提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究中ADE报告的原始数据来源于美国FAERS数据库。检索时间自美国FAERS数据库2004年对外公布(虽然阿巴西普是在2005年获批上市,但在2004年有其ADR报道,推测可能为上市前临床试验中发生的ADE,故一并纳入本研究)至2022年11月9日。检索关键词为阿巴西普的药品通用名“abatacept”与商品名“Orencia”。所有ADE以《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) (23.0版)为参考标准进行系统器官分类(system organ class, SOC)以及首选术语(preferred term, PT)的分类和描述。

1.2 数据挖掘与分析

本研究参考文献[8—11],采用比例失衡法中的报告

比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)法对阿巴西普的ADE信号进行挖掘,同时使用Excel 2020软件对数据进行分析整理并绘制相关图表。

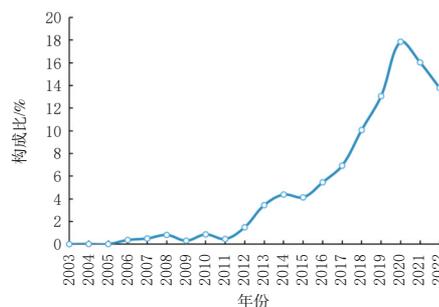
2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

以药品通用名“abatacept”与商品名“Orencia”作为检索关键词共检索出首要怀疑药物为阿巴西普的ADE报告93 189份,包括女性病例70 804份(占75.98%)、男性病例13 135份(占14.10%);ADE报告中患者的年龄涉及各个阶段,以18~64岁居多(32 775份,占35.17%);数据上报人员主要为医务人员(49 076份,占52.66%)及消费者(43 614份,占46.80%);美国为主要上报国家(44 182份,占47.41%),其次是加拿大(28 506份,占30.59%),详见表1。另外,本研究检索出的ADE报告数量总体呈逐年递增的趋势,2020年后有所减少,详见图1。

表1 筛选出的阿巴西普ADE报告基本信息

信息	分类	报告数/份(构成比/%)	信息	分类	报告数/份(构成比/%)
性别	女性	70 804(75.98)	上报人员	医务人员	49 076(52.66)
	男性	13 135(14.10)		消费者	43 614(46.80)
	未明确告知	9 250(9.93)		未明确告知	499(0.54)
年龄/岁	3~17	930(1.00)	上报国家(前5位)	美国	44 182(47.41)
	18~64	32 775(35.17)		加拿大	28 506(30.59)
	65~85	18 531(19.89)		英国	3 192(3.43)
	>85	780(0.84)		日本	3 073(3.30)
	未明确告知	40 173(43.11)		德国	2 240(2.40)



构成比:当年ADE报告数/本研究收集的全部ADE报告数。

图1 2004—2022年阿巴西普ADE报告上报数量变化趋势

2.2 按照PT分类的ADE信号分析结果

在93 189份阿巴西普ADE报告中,按照PT共筛选出ADE信号3 092个,排除非药物因素的信号后,报告例数排前50位的ADE信号详见表2。本研究所挖掘出的ADE信号,与阿巴西普的药品说明书描述相似的大多数是与原发疾病相关的ADE,如RA、关节痛、关节肿胀、关节病、滑膜炎等;其次是与输液反应相关的ADE,包括疼痛、乏力、皮疹、头痛、恶心、发热等。

表2 阿巴西普 ADE 报告例数排前 50 位的 ADE 信号

序号	ADE 信号	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	序号	ADE 信号	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
1	RA	15 004	26.87(26.38,27.36)	22.70(361.78)	26	鼻咽炎	3 699	8.03(7.76,8.30)	7.75(403.85)
2	疼痛	12 775	7.50(7.36,7.64)	6.61(1 360.39)	27	肌肉骨骼僵硬	3 625	16.00(15.46,16.55)	15.41(183.01)
3	关节痛	11 113	18.55(18.18,18.93)	16.46(437.13)	28	肺炎	3 554	3.56(3.44,3.68)	3.46(919.69)
4	关节肿胀	9 998	39.14(38.29,40.00)	35.05(152.27)	29	输液相关反应	3 290	22.80(21.99,23.64)	22.03(107.63)
5	乏力 ^a	8 480	4.22(4.13,4.32)	3.93(1 742.17)	30	呼吸困难	3 278	3.67(3.54,3.80)	1.75(825.00)
6	药物不耐受 ^a	8 203	42.16(41.15,43.18)	38.53(113.56)	31	鼻窦炎	3 253	11.76(11.34,12.18)	11.38(233.68)
7	皮疹	7 706	6.66(6.51,6.82)	6.20(986.57)	32	创伤 ^a	3 233	59.40(57.16,61.73)	57.35(26.33)
8	关节病	7 249	58.31(56.81,59.85)	53.85(60.82)	33	瘙痒	3 059	2.45(2.37,2.54)	2.41(1 169.60)
9	脱发 ^a	6 000	9.23(8.99,9.48)	8.70(549.54)	34	发热	2 821	2.30(2.21,2.39)	2.26(1 155.95)
10	腹部不适 ^a	5 604	13.16(12.80,13.52)	12.42(346.78)	35	下呼吸道感染 ^a	2 796	27.60(26.53,28.71)	26.80(71.68)
11	滑膜炎 ^a	5 602	35.78(34.78,36.82)	33.69(99.50)	36	呕吐 ^a	2 711	2.30(2.21,2.39)	2.26(1 110.65)
12	肿胀 ^a	5 451	21.16(20.57,21.77)	19.98(192.56)	37	跌倒 ^a	2 489	2.61(2.51,2.71)	2.57(896.41)
13	头痛	5 441	2.74(2.66,2.82)	2.64(1 810.00)	38	心包炎 ^a	2 451	84.72(80.94,88.68)	82.52(9.96)
14	超敏反应	5 260	8.94(8.69,9.20)	8.49(502.63)	39	体重增加 ^a	2 416	3.47(3.33,3.61)	3.40(650.62)
15	感染	4 992	12.87(12.50,13.25)	12.23(318.56)	40	抗环瓜氨酸肽抗体阳性 ^a	2 353	1 998.60(1 780.77,2 243.74)	1 948.75(4.60)
16	红斑狼疮 ^a	4 795	69.36(67.16,71.63)	65.84(29.69)	41	高血压	2 311	3.31(3.17,3.45)	3.25(653.86)
17	周围肿胀 ^a	4 789	11.84(11.49,12.19)	11.28(336.71)	42	胃肠功能紊乱 ^a	2 125	9.39(8.98,9.81)	9.20(198.19)
18	恶心	4 782	2.24(2.17,2.30)	2.17(1 973.35)	43	口腔炎 ^a	2 096	11.54(11.04,12.06)	11.30(155.18)
19	药物过敏	4 770	8.95(8.69,9.22)	8.54(457.72)	44	关节炎	1 995	8.76(8.38,9.17)	8.60(200.85)
20	天疱疮 ^a	4 431	961.50(930.84,1 022.84)	915.83(5.09)	45	水疱 ^a	1 970	13.11(12.53,13.73)	12.86(126.14)
21	舌痛 ^a	3 952	110.31(106.27,114.50)	105.67(8.81)	46	背痛	1 938	4.19(4.01,4.39)	4.13(429.80)
22	四肢疼痛	3 869	4.53(4.38,4.68)	4.38(776.66)	47	类风湿因子阳性	1 932	2 814.10(2 425.01,3 265.62)	2 755.78(4.24)
23	手畸形	3 848	82.53(79.57,85.60)	79.16(16.85)	48	咳嗽	1 912	2.37(2.27,2.48)	2.35(764.89)
24	腹泻 ^a	3 785	2.09(2.02,2.16)	2.04(1 692.89)	49	头晕	1 891	2.49(2.38,2.46)	2.46(720.34)
25	肝酶升高 ^a	3 736	22.63(21.87,23.42)	21.77(121.81)	50	尿路感染	1 853	3.90(3.72,4.08)	3.84(444.20)

a: 阿巴西普的药品说明书中未收录。

2.3 按照 SOC 的 ADE 信号分析结果

本研究筛选出的阿巴西普 ADE 信号共涉及 27 个 SOC, 主要为全身疾病和给药部位各种反应(50 459 例), 肌肉骨骼和结缔组织疾病(34 062 例), 伤害、中毒和手术并发症(28 426 例), 感染和侵袭类疾病(24 563 例)及胃肠疾病(19 294 例)等。结果详见图 2。

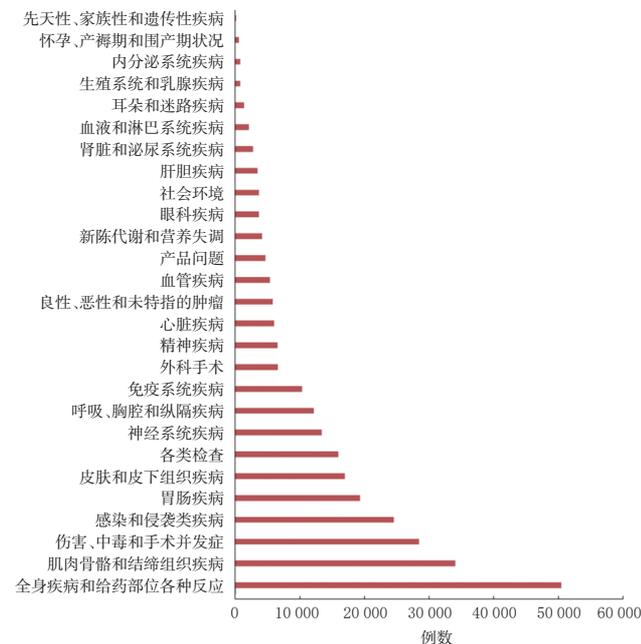


图 2 阿巴西普 ADE 信号的 SOC 情况

2.4 重点 SOC 的 ADE 信号分析

结合图 2 的 SOC 整体情况, 本研究对阿巴西普 ADE 报告例数排前 5 位的 SOC 以及神经系统疾病, 呼吸、胸腔和纵隔疾病, 心脏疾病, 良性、恶性和未特指的肿瘤, 生殖系统和乳腺疾病 5 项临床重点关注的 SOC 进行分析。各 SOC 中报告例数排前 10 位的 ADE 信号详见表 3。

表 3 阿巴西普 ADE 信号按重点 SOC 的统计情况

SOC	PT	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
全身疾病和给药部位各种反应	疼痛	12 775	7.50(7.36,7.64)	6.61(1 360.39)
	乏力 ^a	8 480	4.22(4.13,4.32)	3.93(1 742.17)
	药物不耐受 ^a	8 203	42.16(41.15,43.18)	38.53(113.56)
	肿胀 ^a	5 451	21.16(20.57,21.77)	19.98(192.56)
	周围肿胀 ^a	4 789	11.84(11.49,12.19)	11.28(336.71)
	发热	2 821	2.30(2.21,2.39)	2.26(1 155.95)
	无力 ^a	1 840	2.04(1.95,2.14)	2.02(860.33)
	步态障碍 ^a	1 822	3.02(2.89,3.17)	2.98(568.75)
	发炎	1 635	12.75(12.13,13.40)	12.54(108.35)
	胸痛 ^a	860	2.26(2.11,2.42)	2.25(365.15)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	RA	15 004	26.87(26.38,27.36)	22.70(361.78)
	关节痛	11 113	18.55(18.18,18.93)	16.46(437.13)
	关节肿胀	9 998	39.14(38.29,40.00)	35.05(152.27)
	关节病	7 249	58.31(56.81,59.85)	53.85(60.82)
	滑膜炎 ^a	5 602	35.78(34.78,36.82)	33.69(99.50)
	红斑狼疮 ^a	4 795	69.36(67.16,71.63)	65.84(29.69)
	四肢疼痛	3 869	4.53(4.38,4.68)	4.38(776.66)
	手畸形	3 848	82.53(79.57,85.60)	79.16(16.85)
	肌肉骨骼僵硬	3 625	16.00(15.46,16.55)	15.41(183.01)
	关节炎	1 995	8.76(8.38,9.17)	8.6(200.85)

续表3

SOC	PT	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	
伤害、中毒和手术并发症	输液相关反应	3 290	22.80(21.99,23.64)	22.03(107.63)	
	创伤 ^a	3 233	59.40(57.16,61.73)	57.35(26.33)	
	跌倒 ^a	2 489	2.61(2.51,2.71)	2.57(896.41)	
	挫伤 ^a	1 567	5.99(5.69,6.30)	5.91(239.19)	
	肌肉损伤 ^a	1 431	88.76(83.60,94.24)	87.41(5.03)	
	超说明书使用	964	1.39(1.31,1.48)	1.39(671.28)	
	怀孕期间的暴露	733	4.62(4.29,4.97)	4.59(148.20)	
	损害	567	2.27(2.09,2.46)	2.26(240.49)	
	关节损伤	535	9.88(9.06,10.77)	9.83(47.19)	
	骨折 ^a	511	9.43(8.63,10.30)	9.38(47.47)	
	感染和侵袭类疾病	感染	4 992	12.87(12.50,13.25)	12.23(318.56)
		鼻咽炎	3 699	8.03(7.76,8.30)	7.75(403.85)
		肺炎	3 554	3.56(3.44,3.68)	3.46(919.69)
		鼻窦炎	3 253	11.76(11.34,12.18)	11.38(233.68)
		下呼吸道感染 ^a	2 796	27.60(26.53,28.71)	26.80(71.68)
		尿路感染	1 853	3.90(3.72,4.08)	3.84(444.20)
		幽门螺杆菌感染 ^a	1 642	83.93(78.45,87.66)	81.48(6.81)
毛囊炎 ^a		1 466	76.94(72.59,81.55)	75.75(7.08)	
流行性感冒 ^a		1 323	4.87(4.61,5.15)	4.82(25.93)	
支气管炎		1 196	5.20(4.91,5.51)	5.15(212.59)	
胃肠疾病		腹部不适	5 604	13.16(12.80,13.52)	12.42(346.78)
		恶心	4 782	2.24(2.17,2.30)	2.17(1 973.35)
		舌痛 ^a	3 952	110.31(106.27,114.50)	105.67(8.81)
	腹泻	3 785	2.09(2.02,2.16)	2.04(1 692.89)	
	呕吐 ^a	2 711	2.30(2.21,2.39)	2.26(1 110.65)	
	胃肠功能紊乱 ^a	2 125	9.39(8.98,9.81)	9.20(198.19)	
	口腔炎 ^a	2 096	11.54(11.04,12.06)	11.30(155.18)	
	肠易激综合征 ^a	1 632	34.02(32.30,35.83)	33.44(31.43)	
	上腹痛 ^a	1 558	2.67(2.54,2.81)	2.64(554.72)	
	十二指肠溃疡穿孔 ^a	1 553	36.21(34.33,38.19)	35.62(27.33)	
	神经系统疾病	头痛	5 441	2.74(2.66,2.82)	2.64(1 810.00)
		头晕	1 891	2.46(2.38,2.61)	2.46(720.34)
		感觉迟钝 ^a	1 003	2.11(1.99,2.25)	2.10(456.07)
脑血管意外 ^a		579	2.46(2.26,2.67)	2.45(226.08)	
意识丧失 ^a		579	3.20(2.95,3.48)	3.19(171.73)	
感觉异常 ^a		578	2.19(2.02,2.38)	2.18(254.22)	
偏头痛 ^a		511	2.54(2.33,2.77)	2.53(193.04)	
记忆障碍 ^a		468	4.35(3.97,4.77)	4.34(100.62)	
坐骨神经痛 ^a		468	12.38(11.29,13.59)	13.33(31.77)	
嗜睡 ^a		434	2.97(2.70,3.26)	2.96(139.47)	
呼吸、胸腔和纵隔疾病		呼吸困难	3 278	3.67(3.54,3.80)	1.75(825.00)
		咳嗽	1 912	2.37(2.27,2.48)	2.35(764.89)
		弥漫性实质性肺疾病 ^a	932	7.23(6.77,7.72)	7.17(116.55)
	口咽疼痛 ^a	810	2.92(2.72,3.13)	2.90(264.74)	
	哮喘	712	2.18(2.02,2.34)	2.17(314.95)	
	肺纤维化 ^a	704	2.21(2.05,2.38)	2.20(306.63)	
	肺部疾病	665	4.21(3.90,4.55)	4.19(148.25)	
	肺栓塞 ^a	558	5.08(4.67,5.53)	5.06(101.86)	
	呼吸障碍 ^a	489	8.34(7.62,9.13)	8.30(52.06)	
	鼻出血 ^a	379	2.22(2.01,2.46)	2.22(164.27)	
	心脏疾病	心包炎 ^a	2 451	84.72(80.94,88.68)	82.52(9.96)
		心肌梗死 ^a	769	2.01(1.88,2.17)	2.01(366.92)
		房颤 ^a	469	2.91(2.66,3.19)	2.90(153.53)
心力衰竭 ^a		325	2.79(2.50,3.12)	2.79(111.06)	
心悸 ^a		271	6.38(5.66,7.20)	6.37(38.37)	
充血性心力衰竭 ^a		220	2.74(2.40,3.13)	2.74(76.35)	
心律不齐 ^a		143	3.98(3.37,4.69)	3.97(33.29)	
心动过速 ^a		140	3.60(3.05,4.26)	3.60(36.19)	
心绞痛 ^a		117	3.17(2.64,3.80)	3.16(34.54)	
心血管疾病 ^a		106	2.96(2.45,3.59)	2.96(33.50)	

续表3

SOC	PT	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	
良性、恶性和未特指的肿瘤	基底细胞瘤 ^a	688	9.78(9.07,10.56)	9.72(61.53)	
	恶性肿瘤	600	2.64(2.43,2.86)	2.63(217.88)	
	乳腺癌	550	2.15(1.97,2.33)	2.14(247.02)	
	淋巴瘤	305	6.58(5.87,7.37)	6.56(41.89)	
	皮肤癌	280	4.60(4.09,5.18)	4.59(56.54)	
	肺部恶性肿瘤	246	2.11(1.86,2.39)	2.11(112.31)	
	恶性黑色素瘤	223	5.69(4.98,6.50)	5.68(35.62)	
	乳腺癌Ⅲ期	168	11.51(9.86,13.43)	11.49(11.89)	
	前列腺癌	166	3.01(2.58,3.51)	3.01(52.06)	
	皮肤乳头状瘤 ^a	109	9.73(8.04,11.78)	9.72(9.10)	
	生殖系统和乳腺疾病	子宫疾病 ^a	96	3.60(2.95,4.41)	3.60(24.53)
		乳房肿块 ^a	75	3.68(2.93,4.62)	3.68(18.52)
		乳房疾病 ^a	53	8.46(6.44,11.12)	8.45(4.78)
卵巢囊肿 ^a		41	2.15(1.58,2.92)	2.15(17.60)	
乳房疼痛 ^a		34	2.20(1.44,2.83)	2.02(15.42)	
阴道出血 ^a		33	3.61(2.56,5.09)	3.61(7.81)	
盆腔疼痛 ^a		32	2.24(1.58,3.17)	2.24(12.94)	
月经大量出血 ^a		29	2.60(1.80,3.75)	2.60(9.84)	
前列腺疾病 ^a		27	3.72(2.55,5.44)	3.72(2.28)	
子宫脱垂 ^a		21	6.19(4.01,9.54)	6.19(2.28)	

a:阿巴西普的药品说明书中未收录。

3 讨论

3.1 ADE信号分析

阿巴西普作为治疗RA的药物在我国上市时间较短,如何权衡该药的临床疗效与ADR发生风险成为近年来的热点话题之一^[12]。本研究通过对美国FAERS数据库中首要怀疑药物为阿巴西普的ADE信号的挖掘与分析后发现,该药的ADE主要为全身疾病和给药部位各种反应,肌肉骨骼和结缔组织疾病,伤害、中毒和手术并发症,感染和侵袭类疾病,胃肠疾病等。通过对比药品说明书后发现,该药说明书中的ADR主要集中于感染及恶性肿瘤方面,对除慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)以外的呼吸系统影响、心脏系统损害以及生殖系统的ADE等均未提及。本研究发现报告例数排前50位的ADE信号中未被阿巴西普药品说明书收录的共有22个,包括乏力、药物不耐受、腹部不适、肿胀、红斑狼疮、周围肿胀、天疱疮、腹泻、肝酶升高与下呼吸道感染等。临床在应用阿巴西普治疗RA时应重视上述ADE,并与原发疾病加以鉴别。

3.2 全身疾病和给药部位各种反应方面的风险

研究发现,大多数接受阿巴西普治疗的患者会出现注射部位疼痛,部分患者出现发热以及相关炎症反应,这与其药品说明书相一致^[7]。本研究筛选出的未被其药品说明书收录的全身疾病和给药部位各种反应方面的ADE信号有乏力、药物不耐受、全身或周围肿胀、胸痛等,临床在实际用药中可根据症状的严重程度进行相应的干预治疗。

3.3 肌肉骨骼和结缔组织疾病方面的风险

在肌肉骨骼和结缔组织疾病方面,本研究共筛选出RA、关节痛和关节肿胀等184个ADE信号,多数与原发性疾病相关,其中滑膜炎及红斑狼疮2个ADE信号未被阿巴西普的药品说明书收录。但有研究表明,RA患者易发生滑膜受累,从而导致滑膜炎^[13]。因此,滑膜炎的发生是否是由于使用阿巴西普所致目前尚不明确,需要更多临床数据进行佐证。临床医师在使用该药时应注意评估患者可能出现滑膜炎的风险。此外,本研究还发现,1例患者在接受阿巴西普治疗的过程中加重了系统性红斑狼疮的症状,停药后症状减轻,故需要警惕该药可能为红斑狼疮的潜在加重药物^[14]。

3.4 感染和侵袭类疾病方面的风险

本研究挖掘出的感染和侵袭类疾病方面的ADE信号共有363个,占全部信号的11.74%,其中排前10位的ADE信号分别为感染、鼻咽炎、肺炎、鼻窦炎、下呼吸道感染、尿路感染、幽门螺杆菌感染、毛囊炎、流行性感胃与支气管炎。

阿巴西普是阻断T细胞活化共刺激分子的单克隆抗体,而抑制T细胞活化在一定程度上能够增加患者的感染风险^[15]。其最严重的感染类型为细菌性感染,最常见的ADE是肺炎、肾盂肾炎、脓毒症、皮肤感染、软组织或关节组织感染^[16-17]。但也有文献表明,RA是一种因自身免疫系统紊乱所造成的疾病,阿巴西普治疗后出现的感染和侵袭类疾病很大可能是由疾病本身所致^[18-19]。因此,在有反复感染史、基础疾病易致感染的患者中,或有慢性、潜伏性或局部感染的患者中,医师应慎用阿巴西普;对使用阿巴西普治疗期间出现新的感染的患者,医师应对其密切监测,一旦发现严重感染应停用该药。

3.5 胃肠疾病方面的风险

在胃肠疾病中排前10位的ADE信号为腹部不适、恶心、舌痛、腹泻、呕吐、胃肠功能紊乱、口腔炎、肠易激综合征、上腹痛及十二指肠溃疡穿孔,除恶心、腹部不适与腹泻外,其余均未被阿巴西普的药品说明书收录。有研究表明,在幽门螺杆菌感染期间,T细胞反应在活动性胃炎的发展中和针对感染的保护性免疫中起着关键的作用^[20];动物实验数据表明,小鼠腹腔内免疫会导致T细胞对幽门螺杆菌感染的反应性降低^[21]。因此,建议对使用阿巴西普治疗的患者告知此类ADE,并加强用药监护。

3.6 神经系统疾病方面的风险

在本研究所报告的神经系统疾病方面,头痛、头晕已被阿巴西普的药品说明书收录,但是感觉迟钝、脑血管意外、意识丧失、感觉异常、偏头痛、记忆障碍、坐骨神

经痛、嗜睡等排在前10位的ADE信号均未被其药品说明书收录。关于阿巴西普所出现的神经系统症状的具体机制目前尚不清楚,在用药过程中应注意防范此类ADE的发生。

3.7 呼吸、胸腔和纵隔疾病方面的风险

在呼吸、胸腔和纵隔疾病中,本研究挖掘出的ADE信号有呼吸困难、咳嗽、弥漫性实质性肺疾病、口咽疼痛、哮喘、肺纤维化、肺部疾病、肺栓塞、呼吸障碍及鼻出血等。支气管和肺部是RA重要的受累器官,大约10%的RA患者患有COPD,通常发生在风湿性疾病发作前或早期;而以弥漫性实质性肺疾病形式出现的RA的肺部受累可能在病程的很早阶段发生^[22-23]。此外,RA患者患支气管癌的风险会显著增加^[24]。因此,应注意传统抗风湿药物与少数生物制剂类药物对肺部可能产生的副作用^[25]。另有研究表明,在RA和肺部共病的患者中,需要住院或急诊治疗的弥漫性实质性肺疾病、COPD或哮喘患者在接受阿巴西普治疗后的恶化风险并未显著增加^[26];而且,与其他改善病情的抗风湿生物制剂(biologics disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs)相比,阿巴西普不会增加RA和COPD患者发生不良呼吸事件的风险。正因为如此,阿巴西普是目前治疗RA的首选生物制剂^[27]。

3.8 心脏疾病方面的风险

心包炎、心肌梗死、房颤、心力衰竭、心悸、充血性心力衰竭、心律不齐、心动过速、心绞痛与心血管疾病是本研究挖掘出的例数较多的心脏疾病ADE信号。它们均未在阿巴西普的药品说明书中提及。心血管疾病是RA患者死亡的主要原因,约占全部RA死亡人数的40%^[28]。该风险是由全身炎症、传统的心血管疾病危险因素和遗传因素驱动的^[29-30]。与传统bDMARDs相比,阿巴西普能降低患者心血管疾病的发生风险^[31],但在临床应用中仍应密切监测患者的心功能指标。

3.9 良性、恶性和未特指的肿瘤方面的风险

在良性、恶性和未特指的肿瘤(包括囊肿和息肉)方面,基底细胞癌、恶性肿瘤、乳腺癌、淋巴瘤、皮肤癌、肺部恶性肿瘤、恶性黑色素瘤、乳腺癌Ⅲ期、前列腺癌、皮肤乳头状瘤是位列前10的ADE信号,这与阿巴西普的药品说明书中描述基本一致。免疫功能不全可能会降低宿主对早期肿瘤的监测效应,并加速癌症的进展^[32-33]。研究表明,与其他bDMARDs相比,RA患者暴露于阿巴西普仅与黑色素瘤的风险增加显著相关;除此之外,接受阿巴西普治疗的RA患者似乎并未增加其他任何患癌风险^[34]。尽管如此,并不能排除特定部位癌症的风险增加,或需要更长时间才能显现出来的风险增加^[35-36]。

3.10 生殖系统和乳腺疾病方面的风险

在本研究所报告的生殖系统和乳腺疾病中,排前10名的ADE信号主要是子宫疾病、乳房肿块、乳房疾病、卵巢囊肿、乳房疼痛、阴道出血、盆腔疼痛、月经大量出血、前列腺疾病与子宫脱垂。此外,阿巴西普的妊娠用药经验非常有限,无法证明其对发育中的胎儿安全,故须在计划怀孕前停用。

综上所述,临床在使用阿巴西普治疗RA的过程中应格外注意感染及其致癌性,同时评估患者的呼吸及心血管系统疾病风险,当患者合并这2类基础疾病时,应权衡利弊后谨慎选用;此外,该药在神经、胃肠及生殖系统的ADE也不容忽视。

参考文献

[1] OTÓN T, CARMONA L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2019, 33(5): 101477.

[2] RADU A F, BUNGAU S G. Management of rheumatoid arthritis: an overview[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2857.

[3] POMBO-SUAREZ M, GOMEZ-REINO J J. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(4): 319-326.

[4] BERGMAN M, TUNDIA N, MARTIN N, et al. Patient-reported outcomes of upadacitinib versus abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 12- and 24-week results of a phase 3 trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 155.

[5] LAUPER K, IUDICI M, MONGIN D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(10): 1358-1366.

[6] CHOE H, FERRARA J L M. New therapeutic targets and biomarkers for acute graft-versus-host disease (GVHD) [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(9): 761-771.

[7] HARIGAI M, ISHIGURO N, INOKUMA S, et al. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26(4): 491-498.

[8] 李莉, 杨卓, 蔡江晖, 等. 基于FARES数据库的贝利尤单抗ADE风险信号挖掘[J]. *中国药房*, 2021, 32(24): 3024-3030.

[9] 王郁薇, 蒙龙, 刘箫. 基于美国FDA不良事件数据库的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)不良反应信号挖掘[J]. *中国药房*, 2021, 32(3): 328-333.

[10] 徐婷, 陈辉清. 基于OpenFDA数据库的乌司奴单抗不良事件信号检测与分析[J]. *中国药房*, 2023, 34(2): 185-189.

[11] ROTHMAN K J, LANES S, SACKS S T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(8): 519-523.

[12] YAMANAKA H, SUGIYAMA N, INOUE E, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort: I [J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(1): 33-40.

[13] RAVAEI A, ZIMMER-BENSCH G, GOVONI M, et al. lncRNA-mediated synovitis in rheumatoid arthritis: a perspective for biomarker development[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2022, 175: 103-119.

[14] FIGUEREDO ZAMORA E, CALLEN J P, SCHADT C R. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with abatacept[J]. *Lupus*, 2021, 30(4): 661-663.

[15] SMOLEN J S. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: a paradigm in medicine[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102425.

[16] YUN H F, XIE F L, DELZELL E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 56-66.

[17] MORI S, YOSHITAMA T, HIDAKA T, et al. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: a multicenter retrospective cohort study in Japan[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179179.

[18] GEORGE M D, BAKER J F, WINTHROP K, et al. Risk of biologics and glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(9): 680.

[19] FURFARO F, ALFARONE L, GILARDI D, et al. TL1A: a new potential target in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(7): 760-769.

[20] GRAFF R M, JENNINGS K, LAVOY E C P, et al. T-cell counts in response to acute cardiorespiratory or resistance exercise in physically active or physically inactive older adults: a randomized crossover study[J]. *J Appl Physiol*, 2022, 133(1): 119-129.

- [21] SCOTT ALGOOD H M. T cell cytokines impact epithelial cell responses during *Helicobacter pylori* infection[J]. *J Immunol*, 2020, 204(6):1421-1428.
- [22] SPAGNOLO P, DISTLER O, RYERSON C J, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD) -associated interstitial lung diseases (ILDs)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2):143-150.
- [23] MIRA-AVENDANO I, ABRIL A, BURGER C D, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(2):309-325.
- [24] PUNDOLE X, SUAREZ-ALMAZOR M E. Cancer and rheumatoid arthritis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2020, 46(3):445-462.
- [25] CURTIS J R, SARSOOR K, NAPALKOV P, et al. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17:319.
- [26] KANG E H, JIN Y Z, DESAI R J, et al. Risk of exacerbation of pulmonary comorbidities in patients with rheumatoid arthritis after initiation of abatacept versus TNF inhibitors: a cohort study[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(3):401-408.
- [27] SUISSA S, HUDSON M, DELL' ANIELLO S, et al. Comparative safety of abatacept in rheumatoid arthritis with COPD: a real-world population-based observational study [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3):366-372.
- [28] LEE Y K, AHN G Y, LEE J, et al. Excess mortality persists in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24(3):364-372.
- [29] CARBONE F, BONAVENTURA A, LIBERALE L, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: promoters and opponents[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(1):1-14.
- [30] HOISNARD L, PINA VEGAS L, DRAY-SPIRA R, et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(2):182-188.
- [31] OZEN G, PEDRO S, MICHAUD K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2021, 48(5):648-655.
- [32] BUXEDA A, REDONDO-PACHÓN D, PÉREZ-SÁEZ M J, et al. Sex differences in cancer risk and outcomes after kidney transplantation[J]. *Transplant Rev*, 2021, 35(3):100625.
- [33] GRULICH A E, VAN LEEUWEN M T, FALSTER M O, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2007, 370(9581):59-67.
- [34] DE GERMAY S, BAGHERI H, DESPAS F, et al. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study[J]. *Rheumatology*, 2020, 59(9):2360-2367.
- [35] WADSTRÖM H, FRISELL T, ASKLING J, et al. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: a nationwide cohort study from Sweden[J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(11):1605-1612.
- [36] SIMON T A, BOERS M, HOCHBERG M, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):228.

(收稿日期:2022-11-29 修回日期:2023-07-13)

(编辑:胡晓霖)