

基于FDA不良事件报告系统数据库的富马酸丙酚替诺福韦不良事件信号挖掘

王蒙,刘慧,王硕,战寒秋*

首都医科大学附属北京地坛医院 药学部,北京 100015

【摘要】目的 通过分析富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide)不良事件信号,以期为临床合理安全使用提供依据。**方法** 利用OpenVigil 2.1数据平台检索FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库,用报告比值比(ROR)法分析从2017年1月1日至2022年9月30日报告的所有首要怀疑药物为富马酸丙酚替诺福韦的不良事件,对筛选出的所有不良事件从上报人群特征、报告数、阳性信号分布和信号强度等方面进行统计分析。**结果** 共筛选出富马酸丙酚替诺福韦相关不良事件9025例,其中男性6203例,女性2271例,不详551例。大部分患者年龄为45~64岁和18~44岁。美国上报例数最多,前5位中亚洲国家仅有日本。严重结局指标中,住院治疗的例数最多,有410例怀疑因富马酸丙酚替诺福韦而导致死亡。检测到阳性信号196个,映射到21个系统/器官分类,主要累及各类检查、胃肠系统、精神病类、各种手术及医疗操作、全身性疾病及给药部位反应、皮肤及皮下组织、感染及侵袭类、肾脏及泌尿系统疾病等。其中,各类检查(CD4淋巴细胞减少/异常/增加)、内分泌系统(弥漫性甲状腺肿)、神经系统(吉兰-巴雷综合征)和妊娠期、围产期及产褥期(前置胎盘、胎儿死亡)疾病等为说明书中未涉及的不良事件。**结论** 除说明书中所列出的不良事件外,临床应用富马酸丙酚替诺福韦时还需要警惕其对各类检查、内分泌系统和神经系统等的影响,保证其临床用药安全。

【关键词】 富马酸丙酚替诺福韦;不良事件;信号挖掘;FDA不良事件报告系统数据库

【中图分类号】 R978.7;R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)02-0063-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.012

Data mining of adverse drug event signals for tenofovir alafenamide based on the FDA adverse event reporting system database

WANG Meng, LIU Hui, WANG Shuo, ZHAN Han-qiu*

Department of Pharmacy, Beijing Ditan Hospital Capital Medical University, Beijing 100015, China

【Abstract】 Objective To analyze the adverse drug event signals of tenofovir alafenamide, to provide a reference for the rational and safe clinical use of tenofovir alafenamide. **Methods** The OpenVigil 2.1 data platform was used to retrieve the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. The reporting odds ratio (ROR) method was used to analyze all the adverse events reported as primarily suspected to be related to tenofovir alafenamide from January 1, 2017 to September 30, 2022. For all the selected adverse events, the characteristics of the population, the number of reports, the distribution of positive signals, and signal strength were analyzed. **Results** A total of 9025 cases of tenofovir alafenamide-related adverse events were identified, including 6203 males, 2271 females, and 551 unspecified. The largest age groups were 45 to 64 and 18 to 44 years. The United States had the highest number of reports, with Japan being the only country in the top five. Among the severe outcomes, hospitalization accounted for the largest proportion, with 410 suspected deaths due to tenofovir alafenamide. A total of 196 positive signals were detected mapping to 21 system/organ classifications, mainly involving various examinations, gastrointestinal system, psychiatric disorders, various surgical and medical procedures, systemic diseases and reactions of drug delivery sites, skin and subcutaneous tissues, infections and infestations, renal and urinary system diseases, etc. Positive signals of adverse events not included in the package insert included various examinations (CD4 lymphocyte decrease/abnormal/in-

*通信作者:战寒秋,硕士,主任药师,研究方向:临床药学。E-mail: zhanhanqiu@126.com

crease), endocrine system (diffuse goiter), nervous system (Guillain-Barre syndrome), pregnancy, perinatal period, puerperal period (placenta previa, fetal death) diseases, etc. **Conclusion** In addition to the adverse events listed in the manual, clinicians should be vigilant about the impact of tenofovir alafenamide on various examinations, the endocrine system, and the nervous system to ensure its safe use in clinical practice.

【Key words】 tenofovir alafenamide; adverse events; signal mining; FDA adverse event reporting system database

替诺福韦(tenofovir)是目前主要抗逆转录病毒药物。但由于其易沉积在细胞质和线粒体内导致mRNA耗竭、线粒体DNA耗竭、氧化呼吸链功能障碍,继发性导致肾小管转运蛋白功能异常,使药物聚集在肾近曲小管,损伤肾小管及肾小球,导致全肾损伤^[1]。富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide)是替诺福韦的新型前药,2016年美国上市,2018年我国批准其用于成人和12岁以上青少年(体质量至少为35 kg)慢性乙型肝炎。与其前身富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)相比,富马酸丙酚替诺福韦能靶向肝脏,十分之一剂量即可发挥相似抗病毒活性,耐药性低且肾功能损伤、低磷性骨病等不良事件发生率低。《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[2]中,富马酸丙酚替诺福韦为治疗慢性乙型肝炎的一线药物之一。此外,FDA批准富马酸丙酚替诺福韦为成人、青少年HIV感染的一线治疗药物,为当前HIV治疗指南推荐的首选核苷类逆转录酶抑制剂之一^[3-4]。近年来上市的多种抗HIV复方制剂中都含有富马酸丙酚替诺福韦,其也是《中国艾滋病诊疗指南(2021年版)》^[5]中推荐的一线治疗药物。但随着广泛应用,其不良事件也受到关注,目前国内外报道不良事件主要有头痛、头晕、疲劳、皮疹及消化系统症状。为更全面地了解其在真实世界中不良事件分布情况,本研究基于FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库挖掘其潜在不良事件信号,以期临床合理安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集FAERS数据库中所有首要怀疑药物为富马酸丙酚替诺福韦的不良事件。检索时限从2017年1月1日至2022年9月30日。

1.2 方法

1.2.1 数据提取与筛选

使用OpenVigil 2.1数据

平台分析工具,提取FAERS数据库中所有首要怀疑药物为富马酸丙酚替诺福韦的不良事件,检索词为Vemlidy、tenofovir alafenamide。排除其中数据缺失不全、填报逻辑错误的报告。对纳入的全部报告中不良事件按照国际医学用语词典(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA)^[6]中的首选语(preferred terms, PT)进行编码,并按系统器官分类(system organ class, SOC)对不良事件进行分类。

1.2.2 信号挖掘 本研究采用报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)对富马酸丙酚替诺福韦的不良事件报告进行信号挖掘。ROR及95%CI值越大代表富马酸丙酚替诺福韦与相应不良事件的关联性越强,其计算公式^[7]如下:

$$ROR=(a/c)/(b/d)=ad/bc$$

$$95\%CI=e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

注:a表示目标药物的目标不良事件报告数;b表示目标药物的其他不良事件报告数;c表示其他药物的目标不良事件报告数;d表示其他药物的其他不良事件报告数

1.2.3 统计分析 对符合风险信号标准的不良事件报告进行提取分析,并对照国内外药品说明书,挖掘说明书中未提及不良事件,分析其分布情况。阳性信号生成条件:95%CI下限>1,且a≥3。采用Microsoft Excel进行数据分析,计数资料以n(%)表示。

2 结果

2.1 不良事件基本信息

共纳入9025例不良事件,其中男性6203例(68.73%),女性2271例(25.16%),不详551例。大部分患者年龄为45~64岁和18~44岁,分别占27.19%和21.04%。报告数最多的是美国(77.07%),前5位中亚国家仅有日本(4.64%),我国共报告98例,占比1.09%。严重结局指标中,住院治疗的比例最多,达到17.35%,怀疑因富马酸丙酚替诺福韦导致死亡的共410例,占比4.54%,见表1。

表1 9025例富马酸丙酚替诺福韦相关不良事件报告的基本信息

| 项目 | 报告数[n(%)] | 项目 | 报告数[n(%)] |
|-------|-------------|------|-------------|
| 性别 | | 国家* | |
| 男性 | 6203(68.73) | 美国 | 6956(77.07) |
| 女性 | 2271(25.16) | 日本 | 419(4.64) |
| 不详 | 551(6.11) | 法国 | 303(3.36) |
| 年龄(岁) | | 英国 | 185(2.05) |
| <18 | 70(0.78) | 德国 | 131(1.45) |
| 18~ | 1899(21.04) | 中国 | 98(1.09) |
| 45~ | 2454(27.19) | 严重结局 | |
| 65~ | 518(5.74) | 住院治疗 | 1566(17.35) |
| ≥75 | 176(1.95) | 死亡 | 410(4.54) |
| 不详 | 3908(43.30) | 残疾 | 173(1.92) |

注: *表示不良事件报告数前5位国家及中国

2.2 不良事件信号强度分析

共获得富马酸丙酚替诺福韦不良事件阳性信号196个,涉及21个SOC,主要累及各类检查、胃肠系统、精神病类、各种手术及医疗操作、全身性疾病及给药部位反应、皮肤及皮下组织、感染及侵染类、肾脏及泌尿系统疾病等。其中,各类检查(CD4淋巴细胞减少/异常/增加)、感染及侵染类疾病、各种手术及医疗操作、内分泌系统(弥漫性甲状腺肿)、神经系统(吉兰-巴雷综合征)、妊娠期、产褥期及围产期(前置胎盘、胎儿死亡)疾病等为说明书中未涉及不良事件,见表2。

富马酸丙酚替诺福韦不良事件报告数前20位的PT中,体质量增加、皮疹、腹痛等是说明书中提及且报告数多及阳性信号较高的不良事件;恶心、头痛、疲劳、

表2 富马酸丙酚替诺福韦相关不良事件阳性信号分布情况*

| SOC | 报告数 (例) | ROR(95%CI) | SOC | 报告数 (例) | ROR(95%CI) |
|-----------|------------|-------------------------|--------------|------------|-----------------------|
| 各类检查 | | | 精神病类 | | |
| 体质量增加 | 396 | 5.57(5.04 ~ 6.16) | 失眠 | 140 | 1.57(1.33 ~ 1.86) |
| 病毒载量增加 | 175 | 177.41(149.93 ~ 209.91) | 抑郁症 | 93 | 1.26(1.03 ~ 1.54) |
| 血肌酐升高 | 71 | 2.95(2.34 ~ 3.73) | 各种手术及医疗操作 | | |
| 基因耐药试验阳性 | 52 | 64.40(48.39 ~ 85.69) | 治疗终止 | 85 | 2.71(2.18 ~ 3.35) |
| CD4淋巴细胞减少 | 49 | 81.71(60.67 ~ 110.06) | 心脏手术 | 9 | 2.71(1.41 ~ 5.22) |
| 血胆固醇升高 | 46 | 3.40(2.54 ~ 4.54) | 冠状动脉搭桥术 | 4 | 3.64(1.36 ~ 9.73) |
| ALT升高 | 31 | 1.57(1.10 ~ 2.23) | 全身性疾病及给药部位反应 | | |
| 甘油三酯升高 | 24 | 4.89(3.27 ~ 7.31) | 药物相互作用 | 147 | 2.52(2.14 ~ 2.97) |
| 转氨酶升高 | 23 | 2.43(1.61 ~ 3.66) | 耐药性 | 105 | 7.00(5.76 ~ 8.51) |
| 血胆红素升高 | 18 | 2.09(1.31 ~ 3.32) | 治疗不顺应性 | 88 | 3.84(3.11 ~ 4.74) |
| 血脂升高 | 17 | 24.05(14.81 ~ 39.04) | 皮肤及皮下组织疾病 | | |
| T淋巴细胞数量减少 | 10 | 44.55(23.46 ~ 84.58) | 皮疹 | 231 | 1.54(1.35 ~ 1.76) |
| 低密度脂蛋白升高 | 9 | 2.67(1.38 ~ 5.13) | 获得性脂肪营养不良 | 12 | 9.91(5.60 ~ 17.54) |
| 病毒突变 | 8 | 3.20(1.6 ~ 06.40) | 脂肪肥大 | 12 | 50.67(28.15 ~ 91.22) |
| 血磷下降 | 7 | 5.04(2.40 ~ 10.61) | 脂肪萎缩 | 5 | 15.52(6.39 ~ 37.69) |
| CD4淋巴细胞异常 | 6 | 50.97(22.20 ~ 117.06) | 感染及侵染类疾病 | | |
| 甲状腺素下降 | 4 | 16.34(6.06 ~ 44.09) | 病毒血症 | 27 | 72.86(51.83 ~ 102.41) |
| CD4淋巴细胞增加 | 4 | 78.24(27.71 ~ 220.91) | 机会性感染 | 9 | 12.86(6.65 ~ 24.88) |
| 胃肠道系统疾病 | | | 肾脏及泌尿系统疾病 | | |
| 腹痛 | 138 | 2.04(1.72 ~ 2.41) | 肾脏损伤 | 69 | 1.62(1.28 ~ 2.06) |
| 吞咽困难 | 121 | 3.93(3.28 ~ 4.70) | 肾脏疾病 | 51 | 2.29(1.74 ~ 3.02) |
| 腹胀 | 69 | 2.19(1.73 ~ 2.77) | 肾小球滤过率下降 | 32 | 6.69(4.72 ~ 9.48) |
| 消化不良 | 47 | 1.55(1.17 ~ 2.07) | 色尿症 | 20 | 2.63(1.7 ~ 04.09) |
| 胰腺炎 | 38 | 2.30(1.67 ~ 3.17) | 获得范可尼综合征 | 19 | 19.02(12.04 ~ 30.02) |

续表 2 富马酸丙酚替诺福韦相关不良事件阳性信号分布情况

| SOC | 报告数 (例) | ROR(95%CI) | SOC | 报告数 (例) | ROR(95%CI) |
|--------------|------------|------------------------|---------------|------------|-----------------------|
| 肾脏疼痛 | 10 | 2.33(1.25 ~ 4.34) | 肌肉骨骼及结缔组织病 | | |
| 肌酐清除率下降 | 7 | 5.92(2.81 ~ 12.45) | 肌肉酸痛 | 91 | 1.41(1.15 ~ 1.73) |
| 肾小管疾病 | 5 | 6.24(2.59 ~ 15.07) | 横纹肌溶解症 | 32 | 2.02(1.42 ~ 2.88) |
| 肾功能检查异常 | 4 | 2.67(1.00 ~ 7.14) | 免疫重建炎症综合征 | 99 | 54.45(44.31 ~ 66.91) |
| 肾小球滤过率异常 | 3 | 4.30(1.38 ~ 13.39) | 神经系统疾病 | | |
| 代谢及营养类疾病 | | | 周围神经病 | 48 | 1.42(1.07 ~ 1.88) |
| 糖尿病 | 76 | 1.94(1.50 ~ 2.52) | 脑梗死 | 17 | 1.73(1.06 ~ 2.83) |
| 乳酸性酸中毒 | 26 | 1.58(1.08 ~ 2.33) | 感觉障碍 | 11 | 1.99(1.10 ~ 3.59) |
| 高血糖 | 20 | 1.72(1.11 ~ 2.66) | 吉兰-巴雷综合征 | 6 | 3.63(1.63 ~ 8.09) |
| 高胆固醇血症 | 12 | 6.22(3.52 ~ 10.99) | 妊娠期、围产期及产褥期状况 | | |
| 高脂血症 | 11 | 4.61(2.55 ~ 8.34) | 自然流产 | 46 | 2.63(1.97 ~ 3.52) |
| 脂肪重新分布 | 10 | 189.98(93.84 ~ 384.65) | 胎儿死亡 | 10 | 4.11(2.21 ~ 7.66) |
| 低磷血症 | 8 | 3.05(1.52 ~ 6.12) | 妊娠糖尿病 | 7 | 3.52(1.67 ~ 7.40) |
| 高甘油三酯血症 | 5 | 2.89(1.20 ~ 6.96) | 前置胎盘 | 4 | 16.99(6.29 ~ 45.85) |
| 中心性肥胖症 | 5 | 15.90(6.55 ~ 38.62) | 心脏器官疾病 | | |
| 脂肪代谢紊乱 | 3 | 12.91(4.12 ~ 40.49) | 心肌梗死 | 61 | 1.62(1.26 ~ 2.08) |
| 损伤、中毒及操作并发症 | | | 生殖系统 | | |
| 孕妇在怀孕期间的暴露 | 169 | 4.18(3.58 ~ 4.86) | 勃起功能障碍 | 25 | 2.92(1.97 ~ 4.32) |
| 肝胆系统疾病 | | | 前列腺炎 | 4 | 3.92(1.47 ~ 10.49) |
| 肝损伤 | 32 | 3.19(2.25 ~ 4.52) | 阴茎尺寸减小 | 4 | 11.42(4.25 ~ 30.71) |
| 肝脏衰竭 | 27 | 2.60(1.78 ~ 3.80) | 精索静脉曲张 | 3 | 42.09(13.09 ~ 135.37) |
| 肝硬化 | 21 | 2.29(1.42 ~ 3.68) | 阴茎紊乱 | 3 | 4.23(1.36 ~ 13.16) |
| 脂肪肝 | 12 | 1.88(1.07 ~ 3.32) | 内分泌系统疾病 | | |
| 良性、恶性及性质不明肿瘤 | | | 库欣综合征 | 17 | 9.61(5.95 ~ 15.52) |
| 恶性肿瘤 | 63 | 1.45(1.12 ~ 1.89) | 弥漫性甲状腺肿 | 4 | 3.14(1.18 ~ 8.40) |

注: SOC 表示系统器官分类; *表示仅列出主要累及系统器官疾病及首选术语

腹泻、呕吐、头晕、瘙痒、关节痛等不良事件在说明书中提及,虽然不是阳性信号,但报告数多,见表 3。

3 讨论

本研究纳入的富马酸丙酚替诺福韦 9025 例不良事件中,男性为女性的近 3 倍;年龄为 45 ~ 64 岁和 18 ~ 44 岁的人群最多,占总报告数的近一半。报告国家来看,美国最多,前 5 位中亚洲国家仅有日本,我国报告数少(98 例,1.09%)。严重结局指标中,住院治疗的比例最多,而怀疑因富马酸丙酚替诺福韦导致死亡的共 410 例,虽然通常认为该药物安全性较高,但仍然可导致严重后果,应用时需注意监护。富马酸丙酚替诺福韦不良事件中胃肠系统、精神病类、皮肤

及皮下组织、肾脏及泌尿系统、代谢及营养类及肝胆系统疾病等与国内外说明书基本一致;说明书中未涉及的不良事件包括各类检查、感染及侵染类疾病、血液系统、内分泌系统、神经系统和妊娠期、围产期及产褥期疾病等。下面针对核苷类药物富马酸丙酚替诺福韦的常见不良反应脂肪代谢和肾功能损伤,以及新发现的不良事件进行展开讨论。

3.1 脂肪代谢

HIV 感染者极易出现血脂异常,本研究结果中各类检查中的血清胆固醇水平升高/异常、甘油三酯水平升高、血脂水平升高/异常、低密度脂蛋白水平升高,以及代谢及营养类疾病中的高胆固醇血症、高脂血症和高甘油三酯血症等与 FDA 最新更新的富马酸丙酚替诺福韦说明书中描述的风险一致。而说明书

表3 富马酸丙酚替诺福韦不良事件报告数前20位的首选术语信号强度

| 首选术语 | 不良事件报告数(%) | ROR(95%CI) | 是否信号 | 药品说明书中是否提及 |
|------------|------------|-------------------------|------|-------------|
| 体质量增加 | 396(4.39) | 5.57(5.04 ~ 6.16) | 是 | 是 |
| 死亡 | 297(3.29) | 0.72(0.64 ~ 0.80) | 否 | 否 |
| 恶心 | 292(3.24) | 1.08(0.97 ~ 1.22) | 否 | 是(常见不良事件) |
| 头痛 | 246(2.73) | 1.10(0.97 ~ 1.25) | 否 | 是(非常常见不良事件) |
| 疲劳 | 239(2.65) | 0.83(0.73 ~ 0.94) | 否 | 是(常见不良事件) |
| 皮疹 | 231(2.56) | 1.54(1.35 ~ 1.76) | 是 | 是(常见不良事件) |
| 超药品说明书使用 | 231(2.56) | 0.58(0.51 ~ 0.66) | 否 | 否 |
| 腹泻 | 222(2.46) | 0.98(0.83 ~ 1.08) | 否 | 是(常见不良事件) |
| 药物无效 | 208(2.30) | 0.32(0.28 ~ 0.37) | 否 | 否 |
| 病毒载量增加 | 175(1.94) | 177.41(149.93 ~ 209.91) | 是 | 否 |
| 孕妇在怀孕期间的暴露 | 169(1.87) | 4.18(3.58 ~ 4.86) | 是 | 否 |
| 呕吐 | 163(1.81) | 1.07(0.92 ~ 1.25) | 否 | 是(常见不良事件) |
| 药物相互作用 | 147(1.63) | 2.52(2.14 ~ 2.97) | 是 | 否 |
| 失眠 | 140(1.55) | 1.57(1.33 ~ 1.86) | 是 | 否 |
| 腹痛 | 138(1.53) | 2.04(1.72 ~ 2.41) | 是 | 是(常见不良事件) |
| 头晕 | 134(1.48) | 0.79(0.66 ~ 0.93) | 否 | 是(常见不良事件) |
| 吞咽困难 | 121(1.34) | 3.93(3.28 ~ 4.70) | 是 | 否 |
| 瘙痒 | 121(1.34) | 1.03(0.86 ~ 1.23) | 否 | 是(常见不良事件) |
| 关节痛 | 113(1.25) | 0.85(0.70 ~ 1.02) | 否 | 是(常见不良事件) |
| 抑郁症 | 107(1.19) | 1.26(1.03 ~ 1.54) | 是 | 否 |

中未提到的脂肪重新分布、中心性肥胖症、脂肪代谢紊乱、获得性脂肪营养不良、脂肪肥大和脂肪萎缩等,以及肝胆系统疾病中的阳性信号脂肪肝,说明其对全身脂肪代谢都有影响,包括身体和内脏脂肪。而阳性信号心脏手术、冠状动脉搭桥术这两个不良事件阳性信号则可能为富马酸丙酚替诺福韦相关血脂异常所致的严重后果。

有文献报道了HIV感染者应用富马酸丙酚替诺福韦以及由富马酸替诺福韦二吡呋酯转变为富马酸丙酚替诺福韦的方案对血脂、体质量增加和心血管事件风险的影响^[8]。发现转换后,患者总胆固醇和甘油三酯水平升高,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)风险增加,而低密度脂蛋白和总胆固醇/高密度脂蛋白比值无显著差异。也有研究表明,转换为富马酸丙酚替诺福韦前使用他汀类药物可预防血脂升高^[9],且将富马酸丙酚替诺福韦再换回富马酸替诺福韦二吡呋酯后,血脂水平会可逆性下降^[10]。因此,对于血脂异常、CVD风险高的患者使用富马酸丙酚替诺福韦前需要权衡利弊,必要时加用他汀类药物预防。

不良事件报告数多且信号强度较高的PT为体质量增加,与说明书描述一致。可能的机制为^[11]:①由线粒体毒性而抑制食欲的富马酸替诺福韦二吡呋酯转化为富马酸丙酚替诺福韦后,患者食欲恢复正常,体质量增加,而不是富马酸丙酚替诺福韦导致的体质量增加;②富马酸丙酚替诺福韦对控制食欲和新陈代谢的激素有直接影响,或对脂肪组织有直接影响。HIV感染者体质量增加过多过快会导致高血糖、高血压、代谢综合征及心血管疾病风险升高^[12-15],临床使用该药物时需监测患者的不良代谢及心血管情况,并建议患者养成健康的生活习惯。

3.2 肾功能损伤

FDA最新更新的说明书中提到富马酸丙酚替诺福韦会导致肾功能损伤,不建议用于肌酐清除率 $<15\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 的患者。而本研究检测到的富马酸丙酚替诺福韦肾功能损伤相关的阳性信号有血肌酐水平升高、肾脏损伤、肾脏疾病、肾小球滤过率下降、肾小球滤过率异常、肾小管疾病、肾病、获得性范可尼综合征、肌酐清除率水平下降/异常、肾功能检

查异常、肾脏疼痛、色尿症、糖尿和血磷下降等,与说明书基本一致。近年来富马酸丙酚替诺福韦导致急性肾损伤的病例增多^[16-20]。与富马酸替诺福韦二吡呋酯相比,治疗剂量下富马酸丙酚替诺福韦具有更好的肾脏安全性,但长期低浓度富马酸丙酚替诺福韦暴露也会导致肾小管损伤^[21-23],且肾功能不全患者中风险更高^[1]。若患者有潜在的肾脏异常或合用肾毒性药物,使其肾脏清除率下降,导致相关急性肾损伤风险升高^[1]。已报道的富马酸丙酚替诺福韦急性肾小管损伤致严重急性低钾血症甚至累及全肾的合并用药有抗菌药物哌拉西林钠他唑巴坦钠及庆大霉素^[16,24]。这些案例提示,富马酸丙酚替诺福韦导致严重急性肾损伤及相关并发症的2个危险因素为合并使用其他肾小管毒性药物以及患者本身存在肾功能不全。因此,如遇上述情况,及时监测患者肾功能,一般预后良好,停药后肾功能可自行恢复。

3.3 新的不良事件信号

本研究检测到的新的不良事件阳性信号中感染及侵袭类疾病、各种手术及医疗操作等系统阳性信号数较多,但其可能与患者原患疾病有关,如AIDS患者由于免疫功能低下,发生各种机会性感染及肿瘤的概率很大;各类检查中新的不良事件阳性信号包括CD4淋巴细胞减少/异常/增加、T淋巴细胞数量减少等;弥漫性甲状腺肿、甲状腺素下降提示富马酸丙酚替诺福韦可能对甲状腺功能有一定影响。目前虽无富马酸丙酚替诺福韦导致甲状腺功能障碍病例报道,但有报道富马酸替诺福韦二吡呋酯急性肾损伤导致甲状腺毒性周期性麻痹并伴有复发性难治性低钾血症^[25];富马酸丙酚替诺福韦神经系统不良事件除常见轻微的头、头晕外,还可导致自身免疫性周围神经病吉兰-巴雷综合征、感觉障碍、脑梗死和周围神经病等罕见不良事件。虽然富马酸丙酚替诺福韦的Ⅲ期临床试验显示用药3年无耐药发生,但本研究中耐药性、基因型耐药性试验阳性、病毒载量增加、病毒突变等阳性信号提示随着用药时间延长,其耐药性也逐渐显现,故应注意监测患者病毒载量指标。而治疗不顺应性、治疗终止提示也有患者因不能耐受富马酸丙酚替诺福韦而终止治疗。精索静脉曲张、前列腺炎、阴茎尺寸减小、勃起功能障碍和阴茎紊乱等阳性信号提示,富马酸丙酚替诺福韦可能影响男性生殖系统;虽

然《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[2]推荐肾功能不全的孕妇可选用富马酸丙酚替诺福韦,但前置胎盘、胎儿死亡、自然流产、妊娠糖尿病等阳性信号提示孕妇使用前要慎重权衡利弊。上述不良事件国内外说明书均未提及,临床应用时应予以注意。

综上所述,本研究对自发上报的富马酸丙酚替诺福韦相关不良事件进行信号挖掘,为临床应用提供警示参考。虽然目前认为该药物较富马酸替诺福韦二吡呋酯肾脏安全性好,但当合用肾毒性物或患者本身肾功能不全时应警惕其所致急性肾损伤及相关并发症。鉴于富马酸丙酚替诺福韦可能会影响生殖系统,孕妇应用时需要充分权衡利弊。除说明书中所列出的不良事件外,临床应用该药物时也需要警惕其对淋巴细胞、内分泌系统、生殖系统等的影响。本研究所用的ROR法可能出现假阳性,阳性信号仅代表可能相关性^[26],且由于FAERS数据库中自发上报的我国人群占比较少,可能会引起结果偏差,因此仍需要设计良好的临床研究对本研究的结果进一步确认。

【参考文献】

- [1] Ueapongsukit T, Gatechompol S, Avihingsanon A, et al. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review[J]. AIDS Res Ther, 2021, 18(1): 53.
- [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 3-28.
- [3] Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel [J]. JAMA, 2018, 320(4): 379-396.
- [4] Ryom L, Cotter A, De Miguel R, et al. 2019 Update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for Treatment of People Living with HIV Version 10.0 [J]. HIV Med, 2020, 21(10): 617-624.
- [5] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(11): 1182-1201.
- [6] 陆梦洁, 刘玉秀. MedDRA及其在不良事件分析中的应用[J]. 药学报, 2015, 50(11): 6.
- [7] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(7): 1233-1236.
- [8] Plum PE, Maes N, Sauvage AS, et al. Impact of switch from tenofovir disoproxil fumarate-based regimens to tenofovir alafenamide-based regimens on lipid profile, weight gain and cardiovascular risk score in people living with HIV[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 910.
- [9] Lacey A, Savinelli S, Barco EA, et al. Investigating the effect of antiretroviral switch to tenofovir alafenamide on lipid profiles in people living with HIV[J]. AIDS, 2020, 34(8): 1161-1170.

(下转第74页)