

## 基于真实世界数据的泽布替尼和阿可替尼出血不良事件分析

杨 健, 郭丽萍, 赵 拯\*

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院) 药学部, 江苏 南京 210006

**摘要:** 目的 分析泽布替尼和阿可替尼上市后的出血不良事件, 为临床安全用药提供参考。方法 将 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 和加拿大警戒不良反应数据库 (CVAROD) 中自药品上市时间至 2024 年第 2 季度的数据导入 R 4.3 软件, 采用报告比值比法 (ROR) 对比分析泽布替尼和阿可替尼的出血不良事件信号。单因素和多因素 Logistic 回归分析合并使用抗血栓药物对出血不良事件的影响。多因素 Logistic 回归分析泽布替尼和阿可替尼出血风险高低。**结果** 泽布替尼和阿可替尼出血不良事件涉及的系统器官分类 (SOC) 基本一致。与阿可替尼相比, 泽布替尼出血不良事件呈阳性信号 [FAERS: ROR=2.07, 95%置信区间 (95% CI)=1.79~2.39; CVAROD: ROR=1.50, 95%CI=1.05~2.16]。单因素 Logistic 回归分析表明合并使用抗血栓药物会显著增加出血风险 [泽布替尼 (FAERS): OR=3.31,  $P<0.001$ ; 泽布替尼 (CVAROD): OR=2.70,  $P=0.007$ ; 阿可替尼 (FAERS): OR=2.45,  $P<0.001$ ; 阿可替尼 (CVAROD): OR=4.23,  $P=0.001$ ]。多因素 Logistic 回归分析显示合并使用抗血栓药物为出血的独立危险因素 [泽布替尼 (CVAROD): OR=3.16,  $P=0.003$ ; 阿可替尼 (FAERS): OR=2.91,  $P<0.001$ ]。与阿可替尼相比, 患者服用泽布替尼发生出血的风险显著升高 (FAERS: OR=2.90,  $P=0.029$ ; CVAROD: OR=1.97,  $P=0.031$ )。**结论** 泽布替尼的出血风险可能更高; 慎用抗血栓药物, 需联合用药时, 应加强对出血体征的监测。

**关键词:** 泽布替尼; 阿可替尼; 出血; FAERS; CVAROD; 不良事件

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)09-2617-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.021

## Analysis of hemorrhagic adverse events associated with zanubrutinib and acalabrutinib based on real-world data

YANG Jian, GUO Liping, ZHAO Zheng

Department of Pharmacy, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

**Abstract: Objective** To provide reference for clinical safe use through analysis of post-marketing hemorrhagic adverse events of zanubrutinib and acalabrutinib. **Methods** The raw data from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and Canada vigilance adverse reaction online database (CVAROD) between the time of drug launch to the second quarter of 2024 were imported into R 4.3 software. The reporting odds ratio (ROR) were used to compare the hemorrhagic signals between zanubrutinib and acalabrutinib. The effects of the concurrent use of antithrombotic drugs on hemorrhagic adverse events were assessed by univariate and multivariate Logistic regression analysis. The risk of hemorrhage in patients treated with zanubrutinib or acalabrutinib was compared through logistic regression analysis. **Results** System organ class involved in the hemorrhagic signals of zanubrutinib and acalabrutinib were similar. Compared with acalabrutinib, zanubrutinib showed a positive signal for hemorrhagic adverse events (FAERS: ROR = 2.07, 95% CI = 1.79–2.39; CVAROD: ROR = 1.50, 95%CI = 1.05–2.16). Univariate Logistic regression showed that the concurrent use of antithrombotic drugs significantly increased the risk of hemorrhage [zanubrutinib (FAERS): OR = 3.31,  $P < 0.001$ ; zanubrutinib (CVAROD): OR = 2.70,  $P = 0.007$ ; acalabrutinib (FAERS): OR = 2.45,  $P < 0.001$ ; acalabrutinib (CVAROD): OR = 4.23,  $P = 0.001$ ]. Multivariate Logistic regression indicated that concurrent use of antithrombotic drugs was an independent risk factor [zanubrutinib (CVAROD): OR = 3.16,  $P = 0.003$ ; acalabrutinib (FAERS): OR = 2.91,  $P < 0.001$ ]. Compared with acalabrutinib, the risk of hemorrhage in patients treated with zanubrutinib was significantly higher (FAERS: OR = 2.90,  $P = 0.029$ ; CVAROD: OR = 1.97,  $P = 0.031$ ). **Conclusion** Zanubrutinib may have a higher risk of hemorrhage; Use antithrombotic drugs with caution. When combination therapy is required, monitoring of hemorrhage signs should be strengthened.

**Key words:** zanubrutinib; acalabrutinib; hemorrhage; FAERS; CVAROD; adverse events

收稿日期: 2025-02-28

作者简介: 杨 健, 药师, 研究方向为医院药学。E-mail: yangjian\_0220@126.com

\*通信作者: 赵 拯, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: zhaozheng0322@126.com

泽布替尼和阿可替尼同属于新一代布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂, 对多种 B 细胞非霍奇金淋巴瘤具有重要治疗价值, 目前被国内外指南广泛推荐<sup>[1-2]</sup>。与第一代 BTK 抑制剂伊布替尼相比, 泽布替尼和阿可替尼对靶点具有高度选择性和特异性, 减少了脱靶效应, 降低了房颤/房扑等心脏不良事件的发生风险<sup>[3-4]</sup>。出血是伊布替尼较为常见的不良事件, 在与伊布替尼头对头比较的 III 期临床试验中, ELEVATE-RR 研究<sup>[5]</sup>表明阿可替尼任意级别出血不良事件的发生率低于伊布替尼 (38.0% vs 51.3%), 而 ALPINE 研究<sup>[6]</sup>显示泽布替尼任意级别出血不良事件的发生率与伊布替尼相当 (42.3% vs 41.4%)。然而, 目前尚未有临床试验头对头比较泽布替尼和阿可替尼的出血不良事件。

FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 和加拿大警戒不良反应数据库 (CVAROD) 均属于基于自发呈报系统的药品上市后不良事件数据库, 通过对不良事件进行风险信号分析, 可有效监测药品在真实世界使用的安全性<sup>[7-8]</sup>。本研究同时采用 FAERS 和 CVAROD 2 种数据库, 二者结果相互印证, 通过风险信号分析和多因素 Logistic 回归分析 2 种方法, 间接考察泽布替尼和阿可替尼在真实世界出血不良事件的差异。另外, 鉴于接受 BTK 抑制剂治疗的患者可能发生严重出血事件, 导致治疗终止甚至致死性结局, 因此本研究也探讨患者合并使用抗血栓药物是否会增加出血不良事件的发生风险, 以期为临床泽布替尼和阿可替尼的安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与检索

将 FAERS 和 CVAROD 数据库中自泽布替尼和阿可替尼上市时间至 2024 年第 2 季度的原始数据导入 R 4.3 软件, 经过去重后, 分别以“zanubrutinib”“brukinsa”“acalabrutinib”“calquence”为关键词, 检索去重后的数据, 得到以泽布替尼和阿可替尼为可疑药物的不良事件报告。采用监管活动医学词典 (MedDRA, 26.0 版) 中的首选术语 (PT) 和系统器官分类 (SOC) 对不良事件进行规范化编码。参考药品说明书, 本研究中的出血不良事件定义为任意级别的出血事件, 包括各个部位的出血和血肿。

### 1.2 出血不良事件风险信号分析

采用报告比值比法 (ROR) 对出血不良事件进行风险信号分析, 计算公式及信号设定阈值如下。当满足目标药物的  $a \geq 3$  且 ROR 的 95% 置信区间 (95% CI)

下限 (ROR<sub>025</sub>) > 1 时, 表示出血不良事件呈阳性信号<sup>[9]</sup>。

$$ROR = \frac{a/c}{b/d}$$

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

a 表示目标药物的出血不良事件报告数; b 表示目标药物的其他不良事件报告数; c 表示其他药物的出血不良事件报告数; d 表示其他药物的其他不良事件报告数

### 1.3 Logistic 回归分析合并使用抗血栓药物对出血的影响

参考专家共识<sup>[10-11]</sup>, 本研究中的抗血栓药物包括维生素 K 拮抗剂 (华法林)、直接凝血酶抑制剂 (阿加曲班、比伐卢定、达比加群)、直接 Xa 因子抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班)、肝素类 (肝素、磺达肝癸钠、依诺肝素钠、那屈肝素钙、达肝素钠)、溶栓药 (尿激酶、链激酶、阿替普酶、瑞替普酶、替奈普酶) 和抗血小板聚集药 (阿司匹林、氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛、坎格瑞洛、阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽、西洛他唑、双嘧达莫)。使用泽布替尼 (或阿可替尼) 治疗的患者如果同时服用以上任意一种抗血栓药物则定义为合并使用人群, 未同时服用的定义为未合并使用人群, SPSS 21.0 软件统计分析 2 组人群的出血人数占比, 单因素和多因素 Logistic 回归分析合并使用抗血栓药物对出血不良事件的影响,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 1.4 合并使用不同类别抗血栓药物发生出血不良事件的差异

将上述抗血栓药物分为 3 类: 抗凝药、溶栓药和抗血小板药, 采用 SPSS 21.0 软件统计分析合并使用不同类别抗血栓药物的人群中发生出血不良事件的人数及占比。

### 1.5 多因素 Logistic 回归分析泽布替尼和阿可替尼出血风险

将性别、年龄和合并使用抗血栓药物设为混杂因素, 采用多因素 Logistic 回归分析患者服用泽布替尼或阿可替尼出血风险的高低,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 泽布替尼和阿可替尼不良事件报告的基本情况

如表 1 所示, FAERS 数据库中泽布替尼和阿可替尼的不良事件报告分别为 1 187 份和 5 578 份, CVAROD 数据库中 2 种药物分别有 459 份和 311 份不良事件报告。2 种数据库中患者的体质量数据均

表 1 泽布替尼和阿可替尼不良事件报告的基本情况

Table 1 Basic information on reporting of adverse events of zanubrutinib and acalabrutinib

| 项目        | FAERS/例 (占比/%) |                | CVAROD/例 (占比/%) |              |             |
|-----------|----------------|----------------|-----------------|--------------|-------------|
|           | 泽布替尼 (n=1 187) | 阿可替尼 (n=5 578) | 泽布替尼 (n=459)    | 阿可替尼 (n=311) |             |
| 性别        | 女性             | 10 (0.8)       | 1 565 (28.1)    | 153 (33.3)   | 99 (31.8)   |
|           | 男性             | 22 (1.9)       | 2 744 (49.2)    | 284 (61.9)   | 207 (66.6)  |
|           | 未知             | 1 155 (97.3)   | 1 269 (22.8)    | 22 (4.8)     | 5 (1.6)     |
| 年龄/岁      | >85            | 4 (0.3)        | 133 (2.4)       | 67 (14.6)    | 24 (7.7)    |
|           | ≥18~<65        | 6 (0.5)        | 250 (4.5)       | 51 (11.1)    | 20 (6.4)    |
|           | ≥65~≤85        | 16 (1.3)       | 849 (15.2)      | 314 (68.4)   | 93 (29.9)   |
|           | 未知             | 1 161 (97.8)   | 4 346 (77.9)    | 27 (5.9)     | 174 (55.9)  |
| 体质量/kg    | <50            | 1 (0.1)        | 53 (1.0)        | 1 (0.2)      | 1 (0.3)     |
|           | >100           | 6 (0.5)        | 168 (3.0)       | 0 (0)        | 1 (0.3)     |
|           | ≥50~≤100       | 15 (1.3)       | 956 (17.1)      | 6 (1.3)      | 11 (3.5)    |
|           | 未知             | 1 165 (98.1)   | 4 401 (78.9)    | 452 (98.5)   | 298 (95.8)  |
| 合并使用抗血栓药物 | 是              | 97 (8.2)       | 386 (6.9)       | 38 (8.3)     | 27 (8.7)    |
|           | 否              | 1 090 (91.8)   | 5 192 (93.1)    | 421 (91.7)   | 284 (91.3)  |
| 存在出血报告    | 是              | 223 (18.8)     | 438 (7.9)       | 81 (17.6)    | 39 (12.5)   |
|           | 否              | 964 (81.2)     | 5 140 (92.1)    | 378 (82.4)   | 272 (87.5)  |
| 上报国家      | 美国             | 749 (63.1)     | 4 356 (78.1)    | —            | —           |
|           | 加拿大            | 45 (3.8)       | 255 (4.6)       | 459 (100.0)  | 311 (100.0) |
|           | 其他             | 393 (33.1)     | 967 (17.3)      | —            | —           |

缺失严重，而年龄和性别数据有不同程度的缺失，都存在患者合并使用抗血栓药物情况，泽布替尼的出血人数占比均高于阿可替尼 (FAERS: 18.8% vs 7.9%; CVAROD: 17.6% vs 12.5%)。

### 2.2 泽布替尼和阿可替尼出血不良事件的 SOC 分布

2 种数据库中，泽布替尼和阿可替尼出血不良

事件的 SOC 分布各有差异，但总体而言均以各类损伤、中毒及操作并发症为主 (主要为挫伤)，其他出血部位主要涉及皮肤及皮下组织、血管与淋巴管、胃肠系统和呼吸系统等，见图 1。需要注意的是，泽布替尼和阿可替尼均存在严重的神经系统出血事件。

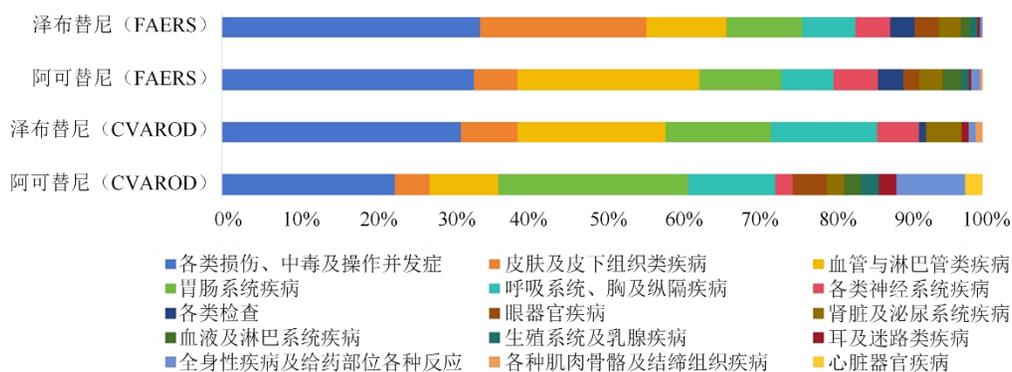


图 1 泽布替尼和阿可替尼出血不良事件的 SOC 分布图

Fig. 1 SOC for hemorrhagic adverse events of zanubrutinib and acalabrutinib

### 2.3 泽布替尼和阿可替尼出血不良事件的风险信号分析

如表 2 所示，无论是在 FAERS 还是 CVAROD 数据库中，泽布替尼出血不良事件的报告例数占比均高

于阿可替尼 (FAERS: 8.2% vs 4.2%; CVAROD: 7.5% vs 5.2%)。与阿可替尼相比，泽布替尼的出血不良事件呈阳性信号 (FAERS: ROR=2.07, 95% CI=1.79~2.39; CVAROD: ROR=1.50, 95% CI=1.05~2.16)。

表 2 泽布替尼和阿可替尼出血不良事件的风险信号分析

Table 2 Analysis of hemorrhagic adverse event signals between zanubrutinib and acalabrutinib

| 数据库    | 泽布替尼            |                  | 阿可替尼             |                  | 泽布替尼 vs 阿可替尼     |
|--------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|        | 出血报告例数 (占比%)    | ROR (95%CI)      | 出血报告例数 (占比%)     | ROR (95%CI)      | ROR (95%CI)      |
| FAERS  | 312/3 793 (8.2) | 7.17 (6.38~8.05) | 537/12 916 (4.2) | 2.97 (2.72~3.23) | 2.07 (1.79~2.39) |
| CVAROD | 108/1 432 (7.5) | 6.99 (5.75~8.51) | 44/854 (5.2)     | 6.74 (4.98~9.13) | 1.50 (1.05~2.16) |

## 2.4 Logistic 回归分析合并使用抗血栓药物对出血的影响

**2.4.1 单因素 Logistic 回归** 如表 3 所示,无论是在 FAERS 还是 CVAROD 数据中,合并使用人群中的出血人数占比均高于未合并使用人群,泽布替尼(或阿可替尼)治疗的患者合并使用抗血栓药物时会显著增加出血风险 [泽布替尼 (FAERS): OR=3.31,  $P<0.001$ ; 泽布替尼 (CVAROD): OR=2.70,  $P=0.007$ ; 阿可替尼 (FAERS): OR=2.45,  $P<0.001$ ; 阿可替尼 (CVAROD): OR=4.23,  $P=0.001$ ]。

**2.4.2 多因素 Logistic 回归** 鉴于患者体质量数据缺失严重,因此本研究将年龄和性别作为混杂因素

纳入多因素 Logistic 回归分析。剔除缺失值后,FAERS 数据库中泽布替尼的出血人数为 6 例,阿可替尼为 128 例;CVAROD 数据库中泽布替尼的出血人数为 74 例,阿可替尼为 14 例。根据 10 EPV (10 events per variable) 原则<sup>[12]</sup>, Logistic 回归分析中阳性结局(本研究为出血)的样本量应至少是自变量个数的 10 倍以上。因此,本研究选用 CVAROD 中的泽布替尼数据和 FAERS 中的阿可替尼数据分别进行多因素 Logistic 回归分析。结果如表 4 所示,合并使用抗血栓药物为出血的独立危险因素 [泽布替尼 (CVAROD): OR=3.16,  $P=0.003$ ; 阿可替尼 (FAERS): OR=2.91,  $P<0.001$ ]。

表 3 单因素 Logistic 回归分析合并使用抗血栓药物对出血不良事件的影响

Table 3 Effect of concurrent use of antithrombotic drugs on hemorrhagic adverse events through univariate Logistic regression analysis

| 数据库    | 泽布替尼         |                  |                  |        | 阿可替尼          |                |                   |        |
|--------|--------------|------------------|------------------|--------|---------------|----------------|-------------------|--------|
|        | 合并使用人群       | 未合并使用人群          | OR (95%CI)       | P 值    | 合并使用人群        | 未合并使用人群        | OR (95%CI)        | P 值    |
|        | 中出血例数 (占比%)  | 中出血例数 (占比%)      |                  |        | 中出血例数 (占比%)   | 中出血例数 (占比%)    |                   |        |
| FAERS  | 39/97 (40.2) | 184/1 090 (16.9) | 3.31 (2.14~5.12) | <0.001 | 62/386 (16.1) | 376/5192 (7.2) | 2.45 (1.83~3.28)  | <0.001 |
| CVAROD | 13/38 (34.2) | 68/421 (16.2)    | 2.70 (1.32~5.54) | 0.007  | 9/27 (33.3)   | 30/284 (10.6)  | 4.23 (1.75~10.26) | 0.001  |

表 4 多因素 Logistic 回归分析合并使用抗血栓药物对出血不良事件的影响

Table 4 Effect of concurrent use of antithrombotic drugs on hemorrhagic adverse events through multivariate Logistic regression analysis

| 项目        | 泽布替尼 (CVAROD)    |       | 阿可替尼 (FAERS)     |        |
|-----------|------------------|-------|------------------|--------|
|           | OR (95% CI)      | P 值   | OR (95% CI)      | P 值    |
| 性别        | 1.14 (0.65~1.99) | 0.652 | 0.59 (0.41~0.86) | 0.006  |
| 年龄        | 0.99 (0.96~1.01) | 0.325 | 1.03 (1.01~1.05) | 0.009  |
| 合并使用抗血栓药物 | 3.16 (1.49~6.69) | 0.003 | 2.91 (1.85~4.57) | <0.001 |

## 2.5 合并使用不同类别抗血栓药物发生出血不良事件的差异

如表 5 所示,在 FAERS 数据库中,患者联用抗凝药物时,发生任意级别出血事件的人数占比均

高于联用抗血小板药物(泽布替尼:53.8% vs 23.7%;阿可替尼:20.9% vs 11.2%)。在 CVAROD 数据中,阿可替尼组的结果相似(37.5% vs 27.3%),而泽布替尼组的结果却相反,联用抗凝药物时出血人数占

比低于联用抗血小板药物 (31.8% vs 42.9%)。

## 2.6 多因素 Logistic 回归分析泽布替尼和阿可替尼出血风险的高低

如表 6 所示, 在对年龄、性别和合并使用抗血

栓药物等混杂因素进行控制后, 与阿可替尼相比, 患者服用泽布替尼发生出血的风险显著升高 (FAERS: OR=2.90, P=0.029; CVAROD: OR=1.97, P=0.031)。

表 5 合并使用不同类别抗血栓药物的人群中发生出血不良事件情况

Table 5 Occurrence of adverse bleeding events in individuals who are concurrently using different classes of antithrombotic drugs

| 数据库    | 泽布替尼/例 (占比/%) |             |            | 阿可替尼/例 (占比/%) |               |             |
|--------|---------------|-------------|------------|---------------|---------------|-------------|
|        | 抗凝药物          | 抗血小板药物      | 抗凝+抗血小板药物  | 抗凝药物          | 抗血小板药物        | 抗凝+抗血小板药物   |
| FAERS  | 28/52 (53.8)  | 9/38 (23.7) | 2/7 (28.6) | 38/182 (20.9) | 19/170 (11.2) | 5/34 (14.7) |
| CVAROD | 7/22 (31.8)   | 6/14 (42.9) | 0/2 (0)    | 6/16 (37.5)   | 3/11 (27.3)   | 0/0 (0)     |

表 6 多因素 Logistic 回归分析泽布替尼和阿可替尼出血风险

Table 6 Risk of hemorrhage between zanubrutinib and acalabrutinib through multivariate Logistic regression analysis

| 项目           | FAERS            |        | CVAROD           |       |
|--------------|------------------|--------|------------------|-------|
|              | OR (95% CI)      | P 值    | OR (95% CI)      | P 值   |
| 性别           | 0.63 (0.43~0.91) | 0.014  | 1.17 (0.70~1.93) | 0.555 |
| 年龄           | 1.03 (1.01~1.05) | 0.007  | 0.99 (0.96~1.01) | 0.305 |
| 合并使用抗血栓药物    | 3.05 (1.96~4.74) | <0.001 | 2.93 (1.52~5.65) | 0.001 |
| 泽布替尼 vs 阿可替尼 | 2.90 (1.12~7.54) | 0.029  | 1.97 (1.06~3.66) | 0.031 |

## 3 讨论

目前尚未能全面了解 BTK 抑制剂引起出血不良事件的机制。有研究表明<sup>[13]</sup>, BTK 抑制剂通过影响血小板表面的胶原受体糖蛋白, 进而干扰了血小板的活化功能。其他研究则提出<sup>[14]</sup>, 伊布替尼对 BTK 和 Tec 蛋白酪氨酸激酶 TEC (Tec protein tyrosine kinase, TEC) 激酶中表达的酪氨酸激酶的双重抑制作用加剧了其对血小板聚集功能的影响, 导致出血风险增加。临床试验和回顾性研究表明泽布替尼和阿可替尼的出血不良事件以轻度出血为主 (主要是皮肤挫伤及皮下组织的出血点等)<sup>[15-16]</sup>, 这与本研究的结果相似, 鉴于轻度出血与严重出血事件的发生并无相关性, 一般密切观察即可, 不需要调整剂量或停止治疗<sup>[17]</sup>。出血不良事件最有可能发生在治疗开始的 3~6 个月内, 随着治疗时间延长, 发生频率逐渐降低, 患者在治疗的前 6 个月内应当加强自我监测, 及时报告出血迹象<sup>[18]</sup>。

由于目前尚未有临床试验头对头比较泽布替尼和阿可替尼的出血风险, 本研究通过不良事件风险信号分析和多因素 Logistic 回归分析 2 种方法, 间接考察了两者在真实世界里发生任意级别出血不良事件的风险高低, 结果均显示泽布替尼的出血风险显著高于阿可替尼。Kittai 等<sup>[19]</sup>基于 ASCEND

和 ALPINE<sup>[6]</sup> 2 项临床试验数据, 采用匹配调整间接比较 (MAIC) 法, 比较了泽布替尼和阿可替尼的疗效和安全性<sup>[20]</sup>, 结果表明两者对于复发或难治性慢性淋巴细胞白血病具有相似的疗效, 但与泽布替尼相比, 阿可替尼发生任意级别出血事件的风险更低 (OR=0.54, 95% CI=0.34~0.87), 这与本研究的结果一致。Podoll 等<sup>[21]</sup>应用 KINOMEScan 平台测定了伊布替尼、阿可替尼和泽布替尼 3 种 BTK 抑制剂的激酶图谱, 结果显示 1 μmol·L<sup>-1</sup> 的阿可替尼仅对 BTK 有 >99% 的抑制作用, 而 1 μmol·L<sup>-1</sup> 的泽布替尼对 4 种激酶均显示出 >99% 的抑制作用。结构上, 与含丙烯酰基的泽布替尼相比, 阿可替尼具有丁酰胺基以及咪唑吡啶核心的 ATP 结合位点, 表现出对 BTK 更高的选择性, 而对其他激酶无明显抑制作用, 这可能部分解释了阿可替尼的任意级别出血风险低于泽布替尼。

本研究显示, 泽布替尼和阿可替尼治疗的患者均发生了严重的中枢神经系统出血事件。根据目前专家共识<sup>[1]</sup>, 对于 3 级或更高级别的出血, 应当永久终止治疗, 除非出血性疾病能够治愈并且再出血风险可以接受; 而对于任意级别的颅内出血, 一旦发生则永久停止治疗。泽布替尼和阿可替尼的出血不良事件虽然以轻度为主, 但是患者合并使用抗血

栓药物时会显著增加出血风险，甚至诱发严重出血事件。因此，在临床实践中应避免 BTK 抑制剂与抗血栓药物联合使用，如需合用，应根据欧洲心脏病学会的指南建议<sup>[22]</sup>，对血栓栓塞风险和出血风险进行结构化评估，以确定抗血栓治疗的利弊。当认为需要同时使用抗血栓药物时，应从低剂量开始 BTK 抑制剂的治疗，并密切关注出血迹象，逐步提高到标准治疗剂量<sup>[23]</sup>。对于需要接受手术治疗的患者，应该在小手术前后 3 d 或大手术前后 7 d 停止使用 BTK 抑制剂<sup>[24]</sup>。Jones 等<sup>[25]</sup>基于 2 项临床试验的数据分析发现，接受伊布替尼治疗的患者联用抗凝药物时，发生 1 级以上级别出血事件或严重出血事件的人数占比均高于联用抗血小板药物。与伊布替尼相似，本研究表明接受泽布替尼（或阿可替尼）治疗的患者联用抗凝药物时，发生任意级别出血事件的人数占比高于联用抗血小板药物。但由于各类抗血栓药物人群中出血人数较少，未能进行多因素回归分析加以验证，因此有必要在后续研究中，明确合并使用不同类别的抗血栓药物对出血风险的影响，以便更好地指导临床安全用药。

FAERS 和 CVAROD 作为自发呈报系统，不可避免地存在数据错报、漏报等问题，本研究依然存在一定的局限性。首先，数据库中患者年龄和性别数据缺失较为严重，本研究仅对具有完整数据的病例进行了多因素 Logistic 回归分析，这样损失了部分样本信息，可能导致统计效能下降，使结果发生偏倚。另外，患者在主诉出血不良事件时，对于一些轻微出血事件可能未能主动上报，由于缺乏专业知识，也无法对出血等级进行区分，对特定部位的出血事件有时可能统一记录成出血或血肿，导致无法准确地统计各级别或各部位的出血例数，因此本研究未能对出血事件的类别进行亚组分析。其次，影响出血事件的一些潜在混杂因素，如患者的凝血功能和既往出血史等基础信息在数据库中均未记录，导致未能纳入到本研究的分析中，这也可能对结果产生一定的偏倚。另外，2 个数据库的分析均显示出泽布替尼的出血风险高于阿可替尼，然而统计效应值却存在较大的差异，这可能与数据来源的地域差异有关。FAERS 的数据主要来自美国，而 CVAROD 的数据均来自加拿大，2 个呈报系统中数据的可访问性、数据记录格式的差异以及不良事件术语描述的不统一，都可能导致出血不良事件数目的不确定性，而且两国已上市药品的种类、数量及临床用药习惯均有不同，地域

政策、医疗实践和药物处方模式的差异也是导致统计结果出现偏差的因素之一。

总之，本研究对 FAERS 和 CVAROD 数据库的联合分析表明泽布替尼出血风险高于阿可替尼，合并使用抗血栓药物会增加出血风险，对于高出血风险患者可能需要优先考虑使用阿可替尼。鉴于自发呈报系统的局限性，本研究的结论仍需在后临床研究中通过大样本多中心的头对头随机对照试验进一步验证，尤其对不同类别的出血事件和抗血栓药物展开亚组分析，以期更为全面准确地了解泽布替尼和阿可替尼出血不良事件的风险差异。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤专家委员会. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂治疗 B 细胞恶性肿瘤中国专家共识 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(9): 513-526. Lymphoma Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). Consensus of Chinese experts on Bruton tyrosine kinase inhibitors in treatment of B-cell malignant tumors [J]. J Leuk Lymphoma, 2022, 31(9): 513-526.
- [2] Shadman M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A review [J]. JAMA, 2023, 329(11): 918-932.
- [3] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤专家委员会. 阿可替尼治疗 B 细胞淋巴瘤临床应用指导原则 (2023 年版) [J]. 白血病·淋巴瘤, 2023, 32(10): 577-582. Lymphoma Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). Guiding principles for clinical application of acalabrutinib in B-cell lymphoma [J]. J Leuk Lymphoma, 2023, 32(10): 577-582.
- [4] 许新宁, 邢晓静. 泽布替尼在 B 细胞恶性肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2023, 26(8): 760-764. Xu X N, Xing X J. Research progress on treatment with zanubrutinib for B cell malignancies [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2023, 26(8): 760-764.
- [5] Byrd J C, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(31): 3441-3452.
- [6] Brown J R, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. N Engl J Med, 2023, 388(4): 319-332.
- [7] Zhou C Z, Peng S K, Lin A Q, et al. Psychiatric disorders associated with immune checkpoint inhibitors: A

- pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database [J]. *E Clin Med*, 2023, 59: 101967.
- [8] Krantz M J, Rudo T J, Haigney M C P, et al. Ventricular arrhythmias associated with over-the-counter and recreational opioids [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(23): 2258-2268.
- [9] Shen J Y, Hu R, Lin A Q, et al. Characterization of second primary malignancies post CAR T-cell therapy: Real-world insights from the two global pharmacovigilance databases of FAERS and VigiBase [J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 73: 102684.
- [10] 刘晓辉, 宋景春, 张进华, 等. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(12): 1169-1179.
- Liu X H, Song J C, Zhang J H, et al. Chinese experts consensus for standardized diagnosis and treatment of antithrombotic drug-related bleeding [J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2022, 47(12): 1169-1179.
- [11] 中国心胸血管麻醉学会非心脏麻醉分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟. 抗血栓药物围手术期管理多学科专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(39): 3058-3074.
- Chinese Society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology, Non-Cardiac Anesthesia Branch, Chinese Medical Doctor Association Cardiovascular Internal Medicine Physician Branch, China Cardiovascular Health Alliance. Consensus of multidisciplinary experts on the management of antithrombotic drugs in the perioperative period [J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(39): 3058-3074.
- [12] Wynants L, Bouwmeester W, Moons K M, et al. A simulation study of sample size demonstrated the importance of the number of events per variable to develop prediction models in clustered data [J]. *J Clin Epidemiol*, 2015, 68(12): 1406-1414.
- [13] Ran F S, Liu Y, Wang C, et al. Review of the development of BTK inhibitors in overcoming the clinical limitations of ibrutinib [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 229: 114009.
- [14] Atkinson B T, Ellmeier W, Watson S P. Tec regulates platelet activation by GPVI in the absence of Btk [J]. *Blood*, 2003, 102(10): 3592-3599.
- [15] Kumar P S, Wiczer T, Rosen L, et al. Evaluation of bleeding events in patients receiving acalabrutinib therapy [J]. *Leukemia*, 2023, 37(7): 1554-1557.
- [16] Shadman M, Flinn I W, Levy M Y, et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: A phase 2, open-label, single-arm study [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(1): e35-e45.
- [17] Quartermaine C, Ghazi S M, Yasin A, et al. Cardiovascular toxicities of BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: CardioOncology state-of-the-art review [J]. *JACC CardioOncol*, 2023, 5(5): 570-590.
- [18] Song Z W, Jiang D, Yu L L, et al. Evidence-based expert consensus on clinical management of safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors (2024) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2024, 36(3): 240-256.
- [19] Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(25): 2849-2861.
- [20] Kittai A S, Skarbnik A, Miranda M, et al. A matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus zanubrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(12): E387-E390.
- [21] Podoll T, Pearson P G, Kaptein A, et al. Identification and characterization of ACP-5862, the major circulating active metabolite of acalabrutinib: Both are potent and selective covalent Bruton tyrosine kinase inhibitors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 384(1): 173-186.
- [22] Lyon A R, López-Fernández T, Couch L S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229-4361.
- [23] Tang C P S, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(7): 1554-1564.
- [24] Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors [J]. *Hematol Am Soc Hematol Edu Program*, 2020, 2020(1): 336-345.
- [25] Jones J A, Hillmen P, Coutre S, et al. Use of anticoagulants and antiplatelet in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with single-agent ibrutinib [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(2): 286-291.

[责任编辑 齐静雯]