

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0111-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.024



基于 FAERS 的间变性淋巴瘤激酶抑制剂上市后相关药品不良反应信号挖掘*

陈霞霜¹, 刘国萍², 黄光明^{2Δ}

(1. 广西壮族自治区灵山县人民医院, 广西 钦州 535400; 2. 广西医科大学第一附属医院, 广西 南宁 530021)
摘要:目的 比较5种间变性淋巴瘤激酶抑制剂(ALKi)的安全性。方法 采用报告比值比(ROR)法对截至2022年11月31日美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布加替尼、洛拉替尼5种ALKi在胃肠系统、肝胆系统、泌尿系统、呼吸系统、营养和代谢、神经系统6个系统的重点药品不良反应(ADR)报告进行风险信号挖掘。结果 共挖掘到ADR报告15 234 055例,其中ALKi相关ADR报告20 181例,其中克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布加替尼、洛拉替尼分别报告10 958例、4 229例、2 101例、1 802例、1 091例。胃肠系统方面,阿来替尼、塞瑞替尼、克唑替尼的ADR风险信号强度相对较强;肝胆系统方面,阿来替尼和塞瑞替尼较其他ALKi更易出现ADR风险信号;泌尿系统方面,5种ALKi均未发现相关ADR风险信号;营养和代谢方面,洛拉替尼的ADR风险信号强度相对更强;呼吸系统方面,除洛拉替尼外,其余4种ALKi均出现较强的ADR风险信号;神经系统方面,洛拉替尼的ADR风险信号强度较强。结论 5种ALKi相关ADR风险信号强度与其临床研究结果基本一致。对FAERS进行数据挖掘可了解ALKi上市后相关ADR的真实发生情况,为临床用药提供参考。

关键词: 间变性淋巴瘤激酶抑制剂; 美国食品和药物管理局不良事件报告系统; 药品不良反应信号; 数据挖掘

Signal Mining of Adverse Drug Reaction Related to Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors After Marketing Based on FAERS

CHEN Xiashuang¹, LIU Guoping², HUANG Guangming²

(1. Lingshan County People's Hospital, Qinzhou, Guangxi, China 535400; 2 The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China 530021)

Abstract: Objective To compare the safety of five kinds of anaplastic lymphoma kinase inhibitors (ALKi). **Methods** Report odds ratio (ROR) method was used to mine the risk signals of the key adverse drug reactions (ADRs) reports of five ALKi (Crizotinib,

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题[Z20210980]。

第一作者: 陈霞霜, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药品不良反应, (电子信箱)191150203@qq.com。

Δ通信作者: 黄光明, 男, 瑶族, 硕士, 副主任药师, 研究方向为肿瘤药学与循证药理学, (电子信箱)513080380@qq.com。

分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(12): 198-199.

[14] 杨建土. 坤宝丸对更年期综合征的治疗作用及不良反应临床探讨[J]. 海峡药学, 2021, 33(9): 108-110.

[15] 杨玉环. 坤宝丸治疗更年期综合征的临床观察[J]. 实用妇科内分杂志: 电子版, 2015, 2(11): 97-98.

[16] 徐琦. 坤宝丸治疗更年期综合征28例[J]. 中国临床医生杂志, 2013, 41(3): 72-73.

[17] 李晔, 周明芳, 王君伟. 坤宝丸治疗围绝经期综合征的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1957-1958.

[18] 郭睿, 刘砚韬. 坤宝丸治疗更年期综合征32例疗效及安全性分析[J]. 中国药业, 2015, 24(24): 223-224.

[19] 郑志凌. 坤宝丸对围绝经期睡眠障碍的改善作用[J]. 中国药业, 2015, 24(10): 21-23.

[20] AZIZI H, YAN FL, DU L, et al. Menopause-related symptoms: Traditional Chinese medicine vs hormone therapy[J]. Alternative Therapies in Health & Medicine, 2011, 17(4): 48-53.

[21] 何彬. 坤宝丸治疗妇女围绝经期综合征108例效果观察[J]. 社区医学杂志, 2010, 8(14): 55.

[22] 谷慧峰. 药物治疗围绝经期综合征疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(12): 168-169.

[23] 王薇, 王丹, 杨立新, 等. 药物治疗围绝经期综合征的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(9): 179-180.

[24] 杨海泉, 林奕珊. 坤宝丸联合刺五加注射液治疗更年期综合征临床效果分析[J]. 黑龙江中医药, 2016, 45(6): 34-35.

[25] 鲁文珍. 更年期综合征中医辨治思路[J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(2): 44.

[26] WANG YP, YU Q. The treatment of menopausal symptoms by traditional Chinese medicine in Asian countries[J]. Climacteric, 2021, 24(1): 64-67.

[27] 张敏, 杜敏, 王文莹. 卵巢早衰的中医药治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(43): 69-70.

[28] 李想, 李嘉. 坤宝丸对大鼠实验性卵巢早衰模型的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(9): 1949-1954.

(收稿日期: 2023-04-20; 修回日期: 2023-11-03)

Alectinib, Ceritinib, Brigatinib, and Lorlatinib) in gastrointestinal, hepatobiliary, urinary, respiratory, nutritional / metabolic and neurological systems in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) as of November 31, 2022. **Results** A total of 15 234 055 ADR reports were mined, including 20 181 ALKi - related ADR reports. Among them, 10 958, 4 229, 2 101, 1 802, and 1 091 cases were reported for Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Brigatinib, and Lorlatinib, respectively. Alectinib, Ceritinib and Crizotinib showed relatively high risk signal intensity in gastrointestinal system - related ADRs. Alectinib and Ceritinib were more likely to show risk signals in hepatobiliary system - related ADRs than other ALKi, and no urinary system - related risk signals were found for all five ALKi. Lorlatinib showed relatively high risk signal intensity in nutritional / metabolic systems. Four ALKi (except for Lorlatinib) showed relatively strong risk signal intensity in respiratory system - related ADRs, while Lorlatinib showed relatively high risk signal intensity in nervous system - related ADRs. **Conclusion** The risk signal strength of five ALKi - related ADRs is basically consistent with the clinical study results. Data mining on FAERS can understand the real incidence of ALKi - related ADRs after the marketing, and provide a reference for the clinical medication.

Key words: anaplastic lymphoma kinase inhibitors; FAERS; adverse drug reaction signal; data mining

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%~85%^[1]。肺癌靶向治疗的驱动基因包括表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、ROS1等,其中ALK融合在我国NSCLC中发生率约为5.6%^[2]。针对ALK融合阳性NSCLC,中国临床肿瘤学会(CSCO)《非小细胞肺癌诊疗指南2022》推荐的一线治疗药物包括克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼,其中克唑替尼为第1代ALK抑制剂(ALKi),塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼为第2代ALKi,洛拉替尼为第3代ALKi。尽管ALKi上市后给肿瘤患者带来了极大获益,但这类药品缺乏上市后安全性真实世界的相关研究,故对其进行上市后药品不良反应(ADR)的监测和分析尤为重要。美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)为自发呈报系统,拥有大量ADR监测数据,应用该数据库中OpenVigilFDA工具可直接提取FAERS中结构化的ADR报告信息。为此,本研究中运用数据挖掘技术挖掘FAERS中克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼在重点ADR中的风险信号,比较5种ALKi的安全性,为临床安全、合理应用ALKi提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

限定目标药品通用名称为“Crizotinib”“Ceritinib”“Alectinib”“Brigatinib”“loratinib”,在FAERS中检索相应数据。同时,采用国际医学用语词典24.0(MedDRA 24.0)的首选语(PT)对5种ALKi在胃肠系统、肝胆系统、泌尿系统、营养和代谢、呼吸系统、神经系统的ADR进行重点检索,检索时限截至2022年11月31日。其中,胃肠系统有恶心、呕吐、便秘、腹泻;肝胆系统有丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,胆红素升高;泌尿系统有血肌酐升高,急性肾功能损伤;营养和代谢有血胆固醇升高,血甘油三酯升高,血糖升高,外周水肿;呼吸系统有咳嗽,呼吸困难,

肺炎,间质性肺疾病;神经系统有头疼,头晕,视力损害,癫痫发作,触觉减退,精神混乱状态,步态障碍,失眠,记忆障碍,周围神经病变。采用Excel软件整理检索的数据,并进行分析。

1.2 ADR信号挖掘

本研究中采用比值失衡测量法中的报告比值比(ROR)法^[3]对5种ALKi进行ADR风险信号挖掘。当ADR报告数 ≥ 3 且ROR的95%置信区间(95%CI)下限 > 1 时,即提示1个可疑信号生成。风险信号越强,药物与ADR间的关联性越强。具体算法见表1。

表1 比值失衡测量法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis

药物类别	目标ADR报告数量	其他ADR报告数量	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

2 结果

2.1 基本情况

截至2022年11月31日,FAERS共收到ADR报告15 234 055例,5种ALKi共报告20 181例,其中克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布加替尼、洛拉替尼分别报告10 958例、4 229例、2 101例、1 802例、1 091例,分别占ADR总数的0.72‰,0.28‰,0.14‰,0.12‰,0.07‰。详见表2。

2.2 胃肠系统

恶心方面,阿来替尼、塞瑞替尼及克唑替尼的ADR风险信号较布加替尼强,洛拉替尼未发现ADR风险信号;呕吐方面,仅塞瑞替尼、克唑替尼发现ADR风险信号;腹泻方面,阿来替尼未发现ADR风险信号,其他4种ALKi的ADR风险信号强度依次为塞瑞替尼 $>$ 布加替尼 $>$ 克唑替尼 $>$ 洛拉替尼;便秘方面,阿来替尼、塞瑞替尼和布加替尼的ADR风险信号强度基本相似,克唑替尼和洛拉替尼均未发现ADR风险信号。详见表3。

表2 FAERS中截至2022年11月31日的ALKi ADR年度报告分布(例)

Tab. 2 Distribution of annual reports of ALKi - related ADRs (case)

年份	克唑替尼	塞瑞替尼	阿来替尼	布加替尼	洛拉替尼
2011	111	0	0	0	0
2012	778	0	0	0	0
2013	1 099	2	0	0	0
2014	1 300	97	1	0	0
2015	1 200	332	17	0	0
2016	1 143	372	211	1	0
2017	1 013	311	324	57	0
2018	1 023	312	672	244	10
2019	1 074	182	710	309	299
2020	812	181	1 065	374	281
2021	660	216	874	525	287
2022	745	96	355	292	214
合计	10 958	2 101	4 229	1 802	1 091

2.3 肝胆系统

阿来替尼较其他ALKi更易出现肝胆系统相关ADR风险信号,其次为塞瑞替尼,克唑替尼和布加替尼肝胆系统相关ADR风险信号强度相对较弱,洛拉替尼则未发现肝胆系统相关ADR风险信号。ALT升高和AST升高方面,ADR风险信号强度依次为塞瑞替尼 > 克唑替尼 > 阿来替尼 > 布加替尼;胆红素升高方面,阿来替尼的ADR风险信号最强($ROR = 11.09$),其他ALKi未出现ADR风险信号。详见表3。

2.4 泌尿系统

5种ALKi泌尿系统均未发现泌尿系统相关ADR风险信号。详见表3。

2.5 营养和代谢

血胆固醇升高方面,布加替尼的ADR风险信号较洛拉替尼强,而克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼均未发

表3 ALKi ADR风险信号检测结果

Tab. 3 Detection results of risk signals of ALKi - related ADRs

系统	ADR表现	克唑替尼		阿来替尼		塞瑞替尼		布加替尼		洛拉替尼	
		ADR(例)	ROR(95%CI)	ADR(例)	ROR(95%CI)	ADR(例)	ROR(95%CI)	ADR(例)	ROR(95%CI)	ADR(例)	ROR(95%CI)
胃肠系统	恶心	1022	3.11(2.91,3.31)	118	4.08(3.57,4.65)	325	3.99(3.54,4.50)	109	1.46(1.20,1.77)	35	0.74(0.52,1.03)
	呕吐	383	1.43(1.29,1.58)	63	0.59(0.46,0.76)	206	4.26(3.69,4.92)	52	1.17(0.88,1.54)	26	0.94(0.64,1.39)
	腹泻	735	1.65(1.52,1.77)	101	0.74(0.60,0.90)	401	7.09(6.36,7.90)	114	2.03(1.68,2.45)	50	1.41(1.06,1.87)
	便秘	172	1.13(0.97,1.31)	231	1.08(3.57,4.65)	51	1.75(1.33,2.32)	35	1.40(1.00,1.95)	19	1.22(0.78,1.93)
肝胆系统	ALT升高	137	3.85(3.25,4.56)	37	2.60(1.88,3.59)	74	4.20(3.31,5.31)	12	1.97(1.12,3.48)	14	0(0,0)
	AST升高	118	1.86(1.55,1.84)	43	1.72(1.27,2.32)	75	6.20(4.90,7.83)	16	1.50(0.92,2.46)	9	0(0,0)
	胆红素升高	22	0.44(0.21,0.74)	53	11.09(7.48,16.44)	10	0.36(0.19,0.68)	7	0.65(0.47,0.82)	4	0(0,0)
泌尿系统	血肌酐升高	107	0.11(0.09,0.13)	59	0.17(0.13,0.21)	48	0.27(0.21,0.36)	10	0.07(0.04,0.12)	35	0.88(0.63,1.24)
	急性肾功能损伤	254	0.64(0.57,0.72)	69	0.54(0.36,0.57)	55	0.73(0.56,0.96)	16	0.24(0.15,0.40)	8	0.40(0.24,0.65)
营养和代谢	血胆固醇升高	35	0(0,0)	29	0(0,0)	17	0.10(0.06,0.15)	84	22.32(17.86,27.89)	164	2.03(1.72,2.40)
	血甘油三酯升高	42	0(0,0.01)	36	0.04(0.03,0.06)	26	0.15(0.10,0.29)	16	0.21(0.13,0.35)	91	198.79(160.19,246.69)
	血糖升高	59	0.01(0,0.01)	19	0(0,0)	39	0.22(0.16,0.30)	11	0.19(0.11,0.35)	17	0.18(0.11,0.29)
	外周水肿	780	3.97(3.69,4.27)	280	3.61(3.20,4.08)	37	0.91(0.66,1.26)	12	0.15(0.09,0.27)	158	8.50(7.18,10.06)
呼吸系统	咳嗽	208	1.08(0.94,1.24)	165	1.37(1.08,1.57)	66	1.27(1.05,1.55)	70	2.24(1.77,2.85)	23	1.16(0.77,1.76)
	呼吸困难	379	1.14(1.03,1.26)	172	1.35(1.16,1.57)	84	1.33(1.07,1.65)	71	1.31(1.03,1.66)	20	0.70(0.50,0.99)
	肺炎	421	1.82(1.63,1.98)	106	1.95(1.70,2.37)	93	2.08(1.69,2.56)	63	1.62(1.26,2.09)	96	14.74(10.89,18.74)
	间质性肺疾病	160	4.68(4.00,5.47)	75	5.66(4.50,7.11)	22	3.32(2.18,5.05)	10	4.23(3.43,5.21)	4	1.45(1.08,1.95)
神经系统	头疼	146	0.26(0.22,0.31)	67	0.32(0.25,0.40)	53	0.51(0.39,0.67)	61	0.69(0.54,0.89)	27	0.49(0.33,0.71)
	头晕	281	1.02(0.90,1.15)	60	4.23(3.28,5.46)	42	0.79(0.58,1.07)	32	0.70(0.49,0.99)	30	1.07(0.74,1.53)
	视力损害	286	3.96(3.58,4.38)	27	0.68(0.47,1.00)	17	0.87(0.54,1.40)	21	1.25(0.81,1.93)	22	2.14(1.41,3.27)
	癫痫发作	74	0.86(0.68,1.08)	37	1.10(0.80,1.53)	42	2.55(1.88,3.46)	27	1.90(1.30,2.78)	23	2.61(1.73,3.95)
	触觉减退	81	0.88(0.71,1.10)	25	0.63(0.48,0.87)	18	0.43(0.27,0.69)	32	0.90(0.64,1.28)	46	4.86(3.62,6.53)
	神经混乱状态	67	0.75(0.59,0.95)	27	0.77(0.52,1.12)	14	0.22(0.14,0.34)	17	1.14(0.70,1.83)	46	5.17(3.85,6.94)
	步态障碍	62	0.48(0.26,0.62)	26	0.53(0.32,0.75)	17	0.68(0.42,1.09)	13	0.60(0.35,1.04)	25	1.91(1.28,2.84)
	失眠	64	0.29(0.22,0.37)	28	0.32(0.22,0.47)	10	0.35(0.25,0.49)	30	0.81(0.57,1.17)	22	1.98(1.64,2.49)
	记忆障碍	23	0.38(0.26,0.53)	36	1.21(0.87,1.69)	18	0.75(0.43,1.26)	25	1.99(1.34,2.96)	51	6.79(5.23,9.01)
周围神经病变	69	0.75(0.59,0.95)	32	0.88(0.62,1.24)	18	0.46(0.31,0.63)	15	0.97(0.58,1.61)	45	4.87(3.61,6.56)	

现相关ADR风险信号;血甘油三酯升高方面,仅洛拉替尼显示出了非常强的ADR风险信号($ROR = 198.79$),其他ALKi均未发现ADR风险信号;血糖升高方面,5种ALKi均未发现ADR风险信号;外周水肿方面,ADR风险信号强度依次为洛拉替尼>克唑替尼>阿来替尼,塞瑞替尼和布加替尼则未发现ADR风险信号。详见表3。

2.6 呼吸系统

咳嗽和呼吸困难方面,除洛拉替尼外,其他4种ALKi均显示出明显的ADR风险信号;肺炎方面,洛拉替尼出现较强的ADR风险信号($ROR = 14.74$),其他4种ALKi的ADR风险信号强度较相似($ROR = 2.00$);间质性肺疾病方面,ADR风险强度依次为阿来替尼>克唑替尼>布加替尼>塞瑞替尼>洛拉替尼。详见表3。

2.7 神经系统

头痛方面,5种ALKi均未发现ADR风险信号;头晕方面,除阿来替尼外,其他4种ALKi均未发现ADR风险信号;视力损害方面,克唑替尼、洛拉替尼ADR风险信号强,阿来替尼、塞瑞替尼、布加替尼均未发现ADR风险信号;癫痫发作方面,ADR风险信号强度依次为洛拉替尼>塞瑞替尼>布加替尼,克唑替尼和阿来替尼均未发现相关ADR风险信号;触觉减退、精神混乱状态、步态障碍、失眠、周围神经病变方面,仅洛拉替尼发现了较强的ADR风险信号,其他4种ALKi均未发现相关ADR风险信号;记忆障碍方面,仅洛拉替尼和布加替尼发现了较强的ADR风险信号。总体上,洛拉替尼在神经系统相关的ADR风险信号较强。详见表3。

3 讨论

3.1 胃肠系统

胃肠系统相关ADR是ALKi最早出现、发生率较高的ADR^[4]。研究显示,腹泻是克唑替尼发生率最高的胃肠相关ADR(为61%),恶心、呕吐、便秘的发生率分别为55%,46%,42%^[5];阿来替尼恶心、呕吐发生率分别为48%和38%,腹泻发生率为12%^[6];塞瑞替尼恶心、呕吐、腹泻的发生率分别为41%~69%、39%~66%、57%~85%^[7-8];洛拉替尼腹泻、恶心、呕吐、便秘的发生率分别为22%,18%,12%,15%^[9]。由本研究结果与相关临床研究结果可知,尽管不同ALKi胃肠系统相关ADR发生率有差异,但均属该类较常见的ADR,且5种ALKi药品说明书均提及胃肠系统ADR常见或十分常见。

3.2 肝胆系统

有研究显示,36%服用克唑替尼患者出现任何级别的转氨酶升高,其中16%为3级或4级,另有0.58%

的患者胆红素水平升高,最后发展为肝功能衰竭^[5];服用阿来替尼患者的ALT和AST升高发生率分别为15%和14%,≥3级发生率为5%,胆红素升高发生率为15%^[6];服用塞瑞替尼患者的ALT和AST升高发生率分别为60%和53%,未观察到胆红素升高^[7]。本研究结果显示,服用洛拉替尼患者的AST、ALT、胆红素升高的ROR值均较低。但研究显示,28%和37%的服用洛拉替尼患者会出现ALT和AST升高,未发现胆红素升高^[10]。ALKi导致肝胆系统损伤因素较复杂,包括高龄、肝炎病毒感染、联用质子泵抑制剂等药物都可引起肝酶升高^[11]。美国安全性评估工作组认为,只有转氨酶和胆红素都升高才能代表患者出现了急慢性肝功能损伤,且胆红素升高相对于转氨酶升高更有意义,临床中更应关注胆红素的变化^[12]。本研究中阿来替尼导致胆红素升高的ROR值高达11.19,与其临床研究发生率基本一致,其药品说明书提及胆红素升高属常见ADR,其他ALKi药品说明书未提及。

3.3 泌尿系统

5种ALKi在血肌酐升高和急性肾功能损伤方面均未显示出较强的ADR风险信号,但药品说明书中均提到该类药物可使血肌酐轻度升高。研究显示,约有21%的服用塞瑞替尼患者出现血肌酐升高,未观察到急性肾功能损伤情况^[8];布加替尼、洛拉替尼导致少部分患者出现血肌酐升高^[13-14]。值得警惕的是,有研究报道患者服用克唑替尼后发生肾囊肿,停药后肾囊肿消退,但具体原因尚不清楚^[15]。顾群等^[16]的研究发现,服用克唑替尼出现ADR的患者中,肾囊肿占2.8%,急性肾功能衰竭和肾功能不全加重均占1.4%。克唑替尼药品说明书中提及肾囊肿发生率为4.8%,属常见ADR。5种ALKi均未发现泌尿系统相关的强的ADR风险信号,但临床应用时仍需警惕出现肾囊肿和急性肾功能损伤等不良事件。

3.4 营养和代谢

洛拉替尼导致血甘油三酯升高的ROR值显著高于其他ALKi,血胆固醇升高的ROR值也较高,在其药品说明书中属常见ADR。研究显示,服用洛拉替尼患者的高脂血症发生率达90%,高胆固醇血症和高脂血症发生中位时间均为15d,1%的患者因高脂血症停药治疗^[17]。高脂血症除增加动脉粥样硬化性心血管疾病风险外,还能诱发致命危险的急性胰腺炎,故需动态监测服用该药患者的血脂水平,并积极管理^[18]。除洛拉替尼外,4种ALKi药品说明书中均未提及血糖升高相关ADR。但研究显示,服用塞瑞替尼患者的高糖血症发生率为12.0%,其中7.4%的患者属3-4级^[8];9%~18%服用洛拉替尼的患者出现血糖升高,其中0.8%的患者因高血糖而永久性停药^[10,17];患者一旦出现重度口渴、

排尿频次增加、饥饿感增加等症状时,应警惕高糖血症^[19]。外周水肿方面,本研究结果显示,克唑替尼、阿来替尼、洛拉替尼都显示出了较强的ADR风险信号。研究显示,外周水肿发生率克唑替尼为28%~49%^[20-21],阿来替尼为17%~28%^[6,22],洛拉替尼为28%~59%,约6%的患者因外周水肿暂停或减量治疗^[10,14]。因此,服用ALKi的患者应密切关注其体质量的异常增加,必要时予小剂量利尿药。

3.5 呼吸系统

间质性肺疾病是ALKi较危险的ADR,处理不及时可致死亡,主要症状包括持续干咳、缺氧、呼吸困难,且病情发展迅速^[4]。研究显示,服用克唑替尼患者的间质性肺疾病发生率为1%~2%,其中50%的患者需永久停药^[23]。一项172例服用克唑替尼患者的研究中,3例出现间质性肺疾病,其中2例死亡^[5]。顾群等^[16]对克唑替尼所致ADR的分析发现,7例间质性肺疾病患者中有2例死亡。文献报道,阿来替尼3级以上间质性肺疾病发生率为0.4%^[24];塞瑞替尼3-4级间质性肺炎发生率为3%^[25];布加替尼间质性肺疾病发生率为3.7%~9.1%,发病时间在服药的9d内^[13];洛拉替尼间质性肺疾病发生率为1.9%,其中0.6%的患者因间质性肺炎终止治疗^[17]。本研究结果显示,5种ALKi均出现了较强的间质性肺疾病相关ADR风险信号,与其临床研究数据基本相符,表明该ADR与药物间存在较强的关联性,且5种ALKi药品说明书中均提示警惕间质性肺部疾病的发生。

3.6 神经系统

神经系统方面,克唑替尼和洛拉替尼在视力损害方面均显示出了较强的ADR风险信号。研究显示,视力损害是克唑替尼的常见ADR,发生率为60%~71%,主要表现为视力模糊、玻璃体飞蚊症、晕视或恐光症、色盲或复视、视力下降等^[5];3%服用阿来替尼的患者出现轻度视觉ADR^[6];服用布加替尼患者的视力损害发生率为7.3%~10%,建议出现3级及以上黄斑水肿或白内障时应暂停用药^[26];服用洛拉替尼患者的视力损害发生率为13.2%,其中0.3%为3级ADR^[9]。一般情况下,ALKi所致视力损害多表现为短暂性的,随用药时间的延长可逐渐缓解,对患者影响较小^[27]。尽管塞瑞替尼、布加替尼、洛拉替尼在癫痫发作方面均显示出较强的风险信号,但3种ALKi药品说明书中均未提及该ADR,也无相关文献报道,医务人员应警惕ALKi诱导癫痫发作。本研究结果显示,在触觉减退、神经混乱状态、步态障碍、失眠等方面,仅洛拉替尼显示出较强的ADR风险信号;在记忆障碍方面,布加替尼和洛拉替尼均显示出了强ADR风险信号。研究显示,洛拉替尼在精神状态改变、认知功能、情绪影响、睡眠障碍等神经系统

ADR的发生率为6.4%~35.0%,其中认知与情绪影响最常见(发生率为21.0%),其次为语言和精神影响^[10,28]。研究显示,胆固醇在大脑的形成及其相关功能方面有重要影响,其浓度的变化可能引起认知功能障碍、记忆力减退、多神经病变等神经症状改变^[29]。本研究结果显示,布加替尼和洛拉替尼在血胆固醇升高方面均有较强的ADR风险信号,但是否与神经系统相关ADR存在相关性还需进一步研究。在周围神经病变方面,仅洛拉替尼显示出了强ADR风险信号。研究显示,服用洛拉替尼患者的周围神经病变发生率为17%~34%,其中3级以上ADR占2%,中位发生时间为7d^[14,30],未发现其他ALKi周围神经病变相关报道。通过分析ADR风险信号、临床研究及药品说明书发现洛拉替尼神经系统相关ADR发生率更高,这可能与药物脂溶性好,更易通过血脑屏障有关。

3.7 小结

ALKi是非小细胞肺癌ALK融合阳性患者应用较多的一类药物,目前比较不同药品疗效差异的研究较多,但比较并评价其安全性的研究较少,特别是真实世界相关的研究基本没有。本研究中通过对FAERS相关数据进行了真实世界的ADR数据挖掘,对5种ALKi在胃肠系统、肝胆系统、泌尿系统、呼吸系统、营养和代谢、神经系统6个系统的重点ADR风险信号进行了纵向比较和分析,发现相关ADR风险信号强度与临床研究结果基本一致。但本研究存在以下局限性:1)FAERS是自发呈报的数据库,部分报告带有随意性,上报数据的质量及完整性存在一定偏倚;2)1种ADR报告可能涉及多种药物,无法明确区分可疑药物和联合药物^[31];3)定量检测信号是否表示该药物与ADR存在必然因果联系,仍需进一步研究和评估加以确定。尽管如此,FAERS作为ADR信息收集的大型数据库,对ADR的监测与研究具有重要意义^[32]。临床药师可充分利用FAERS对药物ADR进行数据挖掘与分析,对药品安全性进行真实世界评价,为临床安全用药提供参考。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(9): 1-28.
- [2] 朱卫东, 石晨曦, 李三恩, 等. 晚期非小细胞肺癌中c-MET、ALK、ROS1基因突变的相关性及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(9): 997-1000.
- [3] 刘海林, 袁红梅, 王虎, 等. 氟康唑、酮康唑、伊曲康唑和伏立康唑上市后不良反应信号的挖掘与分析[J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1118-1123.
- [4] 王可, 李娟, 孙建国, 等. 间变性淋巴瘤激酶抑制剂不良反应管理西南专家建议(2021年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(12): 815-828.
- [5] SHAW AT, KIM DW, NAKAGAWA K, et al. Crizotinib versus

- chemotherapy in advanced ALK - positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25):2385 - 2394.
- [6] PETERS S, CAMIDGE DR, SHAW AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK - Positive Non - Small - Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):829 - 838.
- [7] SORIA JC, TAN D, CHIARI R, et al. First - line ceritinib versus platinum - based chemotherapy in advanced ALK - rearranged non - small - cell lung cancer (ASCEND - 4): a randomised, open - label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10072):917 - 929.
- [8] CHO BC, OBERMANNOVA R, BEARZ A, et al. Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg / d or 600 mg / d) with Food Versus 750 mg / d Fasted in Patients with ALK Receptor Tyrosine Kinase (ALK) - Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From the ASCEND - 8 Study[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): 1255 - 1265.
- [9] SOLOMON BJ, BESSE B, BAUER TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK - positive non - small - cell lung cancer: results from a global phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12):1654 - 1667.
- [10] LU S, ZHOU Q, LIU X, et al. Lorlatinib for Previously Treated ALK - Positive Advanced NSCLC: Primary Efficacy and Safety From a Phase 2 Study in People's Republic of China [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(6):816 - 826.
- [11] ZHU Q, HU H, WENG DS, et al. Pooled safety analyses of ALK - TKI inhibitor in ALK - positive NSCLC[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):412.
- [12] COHEN DE, ANANIA FA, CHALASANI N. An assessment of statin safety by hepatologists[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 77C - 81C.
- [13] GETTINGER SN, BAZHENOVA LA, LANGER CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK - rearranged non - small - cell lung cancer and other malignancies: a single - arm, open - label, phase 1 / 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12):1683 - 1696.
- [14] SHAW AT, BAUER TM, DE MARINIS F, et al. First - Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK - Positive Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21):2018 - 2029.
- [15] LIN YT, WANG YF, YANG JC, et al. Development of renal cysts after crizotinib treatment in advanced ALK - positive non - small - cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(11):1720 - 1725.
- [16] 顾群, 施晓薇, 黄琳, 等. 克唑替尼不良反应文献分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(6):76 - 79.
- [17] Pfizer Inc. LORBRENA® (lorlatinib) tablets, for oral use [EB / OL]. [2023 - 05 - 26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210868s004lbl.pdf.
- [18] 周清, 陆舜, 李勇, 等. 洛拉替尼特殊不良反应管理中国专家共识[J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(8):555 - 566.
- [19] KORYTKOWSKI MT, MUNIYAPPA R, ANTINORI - LENT K, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non - Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(8):2101 - 2128.
- [20] SOLOMON BJ, MOK T, KIM DW, et al. First - line crizotinib versus chemotherapy in ALK - positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2167 - 2177.
- [21] WU YL, LU S, LU Y, et al. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First - Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK - Positive Advanced Non - Small Cell Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): 1539 - 1548.
- [22] OU SI, GADGEE SM, BARLESI F, et al. Pooled overall survival and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK - positive non - small - cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2020, 139:22 - 27.
- [23] 李晓燕, 许华艳, 高芳, 等. 克唑替尼治疗晚期或复发性 ALK 阳性非小细胞肺癌的疗效和安全性 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(8):488 - 493.
- [24] ZHU V, OU SH. Safety of alectinib for the treatment of metastatic ALK - rearranged non - small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(4):509 - 514.
- [25] CRINO L, AHN MJ, DE MARINIS F, et al. Multicenter Phase II Study of Whole - Body and Intracranial Activity with Ceritinib in Patients with ALK - Rearranged Non - Small - Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND - 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2866 - 2873.
- [26] 陈本川. 治疗非小细胞肺癌新药——布格替尼(brigatinib) [J]. *医药导报*, 2017, 36(12):1448 - 1456.
- [27] CAPPUZZO F, MORO - SIBILOT D, GAUTSCHI O, et al. Management of crizotinib therapy for ALK - rearranged non - small cell lung carcinoma: an expert consensus [J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(2):89 - 95.
- [28] REED M, ROSALES AS, CHIODA MD, et al. Consensus Recommendations for Management and Counseling of Adverse Events Associated with Lorlatinib: A Guide for Healthcare Practitioners [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(6):3019 - 3030.
- [29] SWIGER KJ, MANALAC RJ, BLAHA MJ, et al. Statins, mood, sleep, and physical function: a systematic review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(12):1413 - 1422.
- [30] BARATA F, AGUIAR C, MARQUES TR, et al. Monitoring and Managing Lorlatinib Adverse Events in the Portuguese Clinical Setting: A Position Paper [J]. *Drug Saf*, 2021, 44(8): 825 - 834.
- [31] 宗欣, 王迎利. 美国 openFDA 数据公开对我国食品药品监管数据管理的启示 [J]. *中国药事*, 2017, 31(9):976 - 979.
- [32] 段蓉, 李正翔. 基于 openFDA 对达格列净上市后不良反应的分析研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(22):2360 - 2362.

(收稿日期:2023 - 06 - 26;修回日期:2023 - 12 - 01)