

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)15-0113-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.029



# 基于 FAERS 的芦可替尼药品不良事件信号挖掘\*

吕楠<sup>1</sup>, 冯柯臻<sup>2</sup>, 岳宝森<sup>1</sup>, 崔玮<sup>1△</sup>

(1. 陕西省西安市中医医院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省第二人民医院, 陕西 西安 710068)

**摘要:**目的 为临床合理、安全使用芦可替尼提供参考。方法 检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)2011年11月16日至2022年12月31日以芦可替尼为首要怀疑药物的药品不良事件(ADE)报告, 联用报告比值比(ROR)法及贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法挖掘其 ADE 信号。结果 共筛选出芦可替尼相关 ADE 报告 13 885 份, 男女比例为 1.24:1, 上报国家/地区以北美洲报告数量最多(68.78%)。共挖掘到 195 个 ADE 风险信号, 涉及 14 个系统器官分类(SOC), 主要包括各类检查(53 个)、血液及淋巴系统疾病(45 个)、感染及侵袭性疾病(24 个)等, 主要表现为贫血(1 486 次)、血红蛋白降低(1 330 次)、血小板计数降低(1 312 次)等。共挖掘到 30 个感染信号及 20 个肿瘤相关 ADE 风险信号, 发生频次排名前 3 的感染信号为带状疱疹(288 次)、结核病(127 次)、疱疹病毒感染(26 次), 发生频次排名前 3 的肿瘤信号为第 2 种原发性恶性肿瘤(298 次)、皮肤癌(246 次)、鳞状细胞癌(150 次), 在药品说明书中均已提及。结论 挖掘到的芦可替尼 ADE 信号、涉及 SOC 与药品说明书基本一致。临床使用芦可替尼前应做好患者感染、皮肤癌、淋巴瘤的风险评估及用药教育与指导工作, 治疗过程中应密切监测血液系统、感染及肿瘤相关指标, 通过调整药量、中断治疗避免发生严重 ADE, 保障临床用药安全。

**关键词:** 芦可替尼; 美国食品和药物管理局不良事件报告系统; 药品不良事件; 信号挖掘; 报告比值比法; 贝叶斯置信区间递进神经网络法

## Signal Mining of Ruxolitinib - Related Adverse Drug Events Based on the FAERS

LYU Nan<sup>1</sup>, FENG Kezhen<sup>2</sup>, YUE Baosen<sup>1</sup>, CUI Wei<sup>1</sup>

(1. Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, China 710021; 2. Shaanxi Second Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China 710068)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the rational and safe use of ruxolitinib in the clinic. **Methods** Adverse drug event (ADE) reports with Ruxolitinib as the primary suspected drug from November 16, 2011 to December 31, 2022 in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were retrieved, and the ADE signals were mined by the reported odds ratio (ROR) method and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method. **Results** A total of Ruxolitinib - related 13 885 ADE reports were screened, with a male - to - female ratio of 1.24:1. North America (68.78%) was the region with the highest number of ADE reports. A total of 195 ADE risk signals were identified, involving 14 system organ classification (SOC), mainly including various examinations (53 signals), blood and lymphatic system diseases (45 signals), infections and infectious diseases (24 signals), etc, and the main manifestations were anemia (1 486 times), lower hemoglobin (1 330 times), and lower platelet count (1 312 times). A total of 30 infection - related signals and 20 tumor - related ADE risk signals were obtained. The top three infection signals in terms of frequency were herpes zoster (288 times), tuberculosis (127 times), and herpesvirus infection (26 times). The top three tumor signals in terms of frequency were the second primary malignant tumor (298 times), skin cancer (246 times), and squamous cell carcinoma (150 times), which were listed in the drug instructions. **Conclusion** The

\*基金项目: 陕西省公共卫生发展补助项目[陕中医药发[2021]2号]。

第一作者: 吕楠, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)leeryanblue@126.com。

△通信作者: 崔玮, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)hyxdhxa@163.com。

[17] WANG GF, LI W, LI K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection [J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(3): 305 - 311.

[18] 祁献芳, 张磊, 孙俊. 奥司他韦致神经精神不良事件 2 例并文献复习[J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(4): 281 - 283.

[19] 赵熙婷, 王奎鹏, 孟祥乐. 磷酸奥司他韦 4 例不良反应分析[J]. *中国合理用药探索杂志*, 2019, 16(2): 147 - 149.

[20] 华晓, 宋金方. 奥司他韦致 1 例儿童消化道出血严重不良反应的临床分析[J]. *抗感染药学*, 2020, 17(7): 1028 - 1029.

[21] 马秉霞, 宋燕青, 王相峰, 等. 磷酸奥司他韦致消化道出血不良反应文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2021, 18(1): 27 - 30.

[22] 宋兵芳. 磷酸奥司他韦致儿童血管神经性水肿一例[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(22): 3886 - 3887.

[23] 杨雪婷, 普燕芳. 奥司他韦致结膜炎 1 例及文献复习[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(2): 158 - 160.

[24] 王松, 扶利, 杨扬. 磷酸奥司他韦致儿童 Stevens - Johnson 综合征 1 例[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(6): 786 - 788.

(收稿日期: 2023 - 07 - 18; 修回日期: 2024 - 03 - 04)

mined ruxolitinib - related ADE signals and the involved SOC are basically consistent with the drug instructions. The risk assessment of infection, skin cancer and lymphomas, as well as medication education and guidance for patients should be done before use of ruxolitinib in the clinic. During the treatment, hematologic, infection, and tumor - related indicators should be closely monitored. Measures such as adjusting the dosage and interrupting treatment should be taken to avoid the occurrence of serious ADE and to ensure the medication safety of patients.

**Key words:** ruxolitinib; FAERS; adverse drug event; signal mining; ROR method; BCPNN method

芦可替尼为首个应用于临床的Janus激酶(JAK)1/2抑制剂,2011年11月16日经美国食品和药物管理局(FDA)批准用于中高度风险骨髓纤维化(MF)的靶向治疗,2017年3月10日在我国上市。MF患者的JAK1/2活性增加,导致JAK - 信号转导与转录激活因子(JAK - STAT)信号通路被异常激活。芦可替尼可阻断JAK - STAT信号通路,通过下调促炎细胞因子水平和抑制细胞增殖而缩小MF患者的肿大脾脏,改善乏力、腹胀、早饱、盗汗等症状,有效延缓MF进展,提高5年总生存率<sup>[1]</sup>。新药上市前临床试验受试者人数有限,纳入与排除标准严格,试验设计单一,随访观察时间较短,导致临床获得的药物安全性数据十分有限,故加强药物上市后的安全性监测与药品不良事件(ADE)信号挖掘对保障临床用药安全十分重要。研究发现,芦可替尼可引起血细胞减少(贫血、血小板和中性粒细胞减少)、感染(尿路感染、带状疱疹、支气管炎)、非黑色素瘤皮肤癌等药品不良反应(ADR)<sup>[2-3]</sup>,但缺乏真实世界中芦可替尼的ADE在不同性别、年龄、国家/地区、转归、系统器官分类(SOC)等的相关研究。FDA不良事件报告系统(FAERS)为目前常用的探索药物安全性信息的开放性数据平台<sup>[4]</sup>,本研究中通过FAERS对真实世界中芦可替尼的ADE信号进行挖掘与评价,探讨芦可替尼的药物警戒风险,为保障临床合理、安全用药提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

OpenVigil是一种挖掘和分析药物警戒数据的开放性应用工具,通过该工具可获取FAERS的最新信息<sup>[5]</sup>。使用OpenVigil 2.1(<https://openvigil.sourceforge.net/>)在线访问FAERS,限定首要怀疑(PS)药物为“ruxolitinib”或“jakavi”,分别按患者性别、年龄、上报国家/地区、转归进行条件检索,获取2011年11月16日至2022年12月31日的ADE报告信息。

### 1.2 数据处理

应用《监管活动医学词典》(MedDRA)25.1版对ADE描述用语进行首选语(PT)中文标准化映射处理,并对PT进行SOC。剔除MF、原发性MF、骨髓增殖性肿瘤、盗汗、早饱等与原发疾病相关的PT,以及社会环境、

产品问题,先天性/家族性/遗传性疾病,手术及医疗操作,各类损伤,中毒及操作并发症中与药物无关的PT。

### 1.3 ADE信号挖掘

比例失衡法是目前最常用的ADE信号检测方法,根据计算原理的不同分为频数法如贝叶斯法<sup>[6]</sup>。其中,频数法计算公式简单,敏感度高,但研究报告数量过少时计算结果波动较大,易出现假阳性结果,特异性较低;贝叶斯法计算方式复杂,灵敏度较低,但结果相对稳定,特异性高<sup>[7]</sup>。为保证结果的准确性及可靠性,降低单一分析方法引起的结果偏倚,本研究中联用基于频数法的报告比值比(ROR)法及基于贝叶斯法的贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法对FAERS中芦可替尼的ADE信号进行挖掘,计算公式及ADE信号检测标准见表1。同时满足2种方法的信号生成条件,则提示生成1个可疑ADE信号。其中, $a$ 指目标药物的目标ADE报告数, $b$ 指目标药物的其他ADE报告数, $c$ 指其他药物的目标ADE报告数, $d$ 指其他药物的其他ADE报告数;IC025指信息因子(IC)的95%置信区间(95%CI)下限; $N = a + b + c + d, \alpha = \beta = 2, \alpha_i = \beta_j = \gamma_{ij} = 1$ 。

表1 ROR法与BCPNN法计算公式及ADE信号检测标准  
Tab.1 Calculation formulas of ROR method and BCPNN method, and the detection criteria of ADE signals

分析方法	计算公式	ADE信号检测标准
ROR法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3, 95\%CI \text{ 下限} > 1$
BCPNN法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $\gamma = \gamma_{ij} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC) = \left( \frac{1}{\ln 2} \right)^2 \left( \frac{N-\alpha+\gamma-\gamma_{ij}}{(a+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)} + \frac{N-a-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)} + \frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)} \right)$ $SD = \sqrt{V(IC)}$ $IC025 = E(IC) - 2SD$	$a \geq 3, IC025 > 0$

## 2 结果

### 2.1 ADE报告基本情况

共收集到ADE报告8 559 544份,其中以芦可替尼为PS药物的ADE报告31 332份,共发生ADE 90 042例次。

联用ROR法及BCPNN法进行筛选,去除与疾病相关和与药物无关的ADE报告。其中,超药品说明书使用ADE报告4 977份,产品漏用及用药时间不当ADE报告2 103份。共挖掘到195个ADE信号,累计13 885份ADE报告。其中,男女比例为1.24:1;主要集中在65岁及以上人群(占6.11%);北美洲为上报数量最多的地区(占68.78%);严重ADE报告6 721份(占48.40%),以住院或住院时间延长最常见(占29.73%)。基本信息见表2。发生频次排名前10的严重ADE信号共发生3 531次(占52.54%),主要为贫血、血小板计数降低、白细胞计数降低、第2种原发恶性肿瘤等,在药品说明书中均已提及。详见表3。

表2 芦可替尼ADE报告基本信息(n = 13 885)

Tab. 2 Basic information of ruxolitinib - related ADE reports (n = 13 885)

报告信息	分类	报告份数	构成比(%)
患者性别	男	1 412	10.17
	女	1 141	8.22
	未知	11 332	81.61
患者年龄	< 18岁	0	0
	18~44岁	32	0.23
	45~64岁	329	2.37
	≥ 65岁	849	6.11
	未知	12 675	91.29
	上报国家/地区	北美洲	9 550
欧洲		2 516	18.12
亚洲		1 712	12.33
其他		107	0.77
严重ADE	住院或住院时间延长	4 128	29.73
	死亡	1 770	12.75
	危及生命	734	5.29
	致残	89	0.64

表3 发生频次排名前10的严重ADE信号(n = 6 721)

Tab. 3 The top 10 serious ADE signals in terms of frequency (n = 6 721)

PT	发生频次	占比(%)	PT	发生频次	占比(%)
贫血	784	11.66	全血细胞计数异常	184	2.74
血小板计数降低	762	11.34	第2种原发恶性肿瘤	155	2.31
血红蛋白降低	731	10.88	红细胞计数下降	148	2.20
血小板减少症	342	5.09	带状疱疹	129	1.92
白细胞计数降低	187	2.78	挫伤	109	1.62

## 2.2 ADE信号涉及SOC

195个芦可替尼ADE信号涉及14个SOC。其中,发生频次排名前3的依次为各类检查,血液及淋巴系统疾病,良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉

状);信号数排前3的依次为各类检查、血液及淋巴系统疾病、感染及侵染类疾病。详见图1。

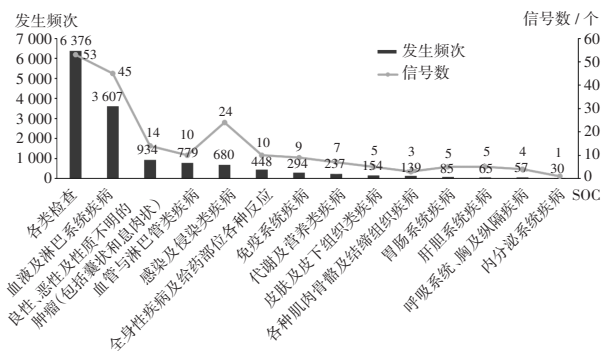


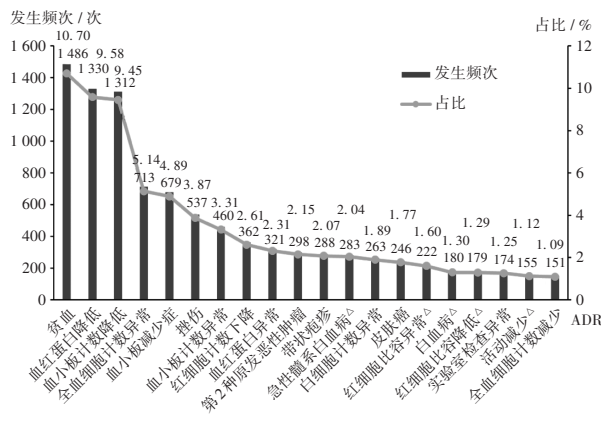
图1 芦可替尼ADE信号涉及SOC

Fig. 1 The SOC of ruxolitinib - related ADE signals

## 2.3 ADE信号挖掘结果

按发生频次对PT进行排序,排名前3的PT分别为贫血、血红蛋白降低、血小板计数降低,分别发生1 486次、1 330次、1 312次,分别占10.70%、9.58%、9.45%;发生频次排名前20的PT中,急性髓系白血病、红细胞比容异常、白血病、红细胞比容降低、活动减少均为药品说明书中未提及的ADR,其余15种PT均为药品说明书中已提及的ADR。详见图2。

按ROR法及BCPNN法的信号强度(95%CI下限)对PT进行排序,结果2种方法排名前20的PT中有13个相同PT,重合率为65%,有较好的一致性。27个PT中,全血细胞计数异常、血红蛋白降低、血小板计数异常、皮肤神经内分泌癌等11个PT为药品说明书中已提及的ADR,红细胞比容异常、红细胞分析异常、平均细胞体积异常、脾感染等16个PT为药品说明书中未提及的新的可疑ADR。详见表4。



注:△为药品说明书中未提及的ADR。表4至表6同。

图2 发生频次排名前20的ADE信号

Note: △ refers to ADRs not listed in the drug instructions (for Fig. 2 and Tab. 4 - 6).

Fig. 2 Top 20 ADE signals in terms of frequency

表4 信号强度排名前20的ADE信号  
Tab. 4 The top 20 ADE signals in terms of signal intensity

PT	ROR法			PT	BCPNN法		
	发生频次	ROR值	95%CI下限		发生频次	IC值	95%CI下限
红细胞比容异常* <sup>△</sup>	222	247.379	206.261	红细胞比容异常* <sup>△</sup>	222	7.018	4.688
红细胞分析异常 <sup>△</sup>	7	211.749	78.854	血小板计数异常*	460	5.756	3.931
转化为急性髓系白血病* <sup>△</sup>	69	86.339	65.846	血红蛋白异常*	321	5.411	3.568
血小板计数异常*	460	68.084	61.442	转化为急性髓系白血病* <sup>△</sup>	69	6.037	3.416
平均细胞体积异常* <sup>△</sup>	34	77.852	53.170	白细胞计数异常*	263	4.960	3.136
血红蛋白异常*	321	50.724	45.007	急性白血病* <sup>△</sup>	72	5.312	3.025
白血病样淋巴瘤	5	123.742	42.991	红细胞计数异常*	59	5.144	2.817
急性白血病* <sup>△</sup>	72	46.434	36.159	平均细胞体积异常* <sup>△</sup>	34	5.924	2.802
白细胞计数异常*	263	35.276	31.010	第2种原发恶性肿瘤*	298	4.401	2.640
红细胞计数异常*	59	40.526	30.822	红细胞异常* <sup>△</sup>	34	4.806	2.306
脾感染 <sup>△</sup>	4	68.056	22.751	全血细胞计数异常	713	3.996	2.300
红细胞异常* <sup>△</sup>	34	31.088	21.799	铁超负荷* <sup>△</sup>	35	4.747	2.291
中幼粒细胞计数升高 <sup>△</sup>	7	47.643	21.341	移植物抗宿主病 <sup>△</sup>	130	4.068	2.236
铁超负荷* <sup>△</sup>	35	29.710	20.956	急性髓系白血病 <sup>△</sup>	283	3.872	2.137
细胞因子异常 <sup>△</sup>	3	74.240	20.710	皮肤神经内分泌癌*	30	4.529	2.078
第2种原发恶性肿瘤*	298	23.019	20.442	肝脏移植物抗宿主病* <sup>△</sup>	24	4.597	1.972
血促红细胞生成素升高 <sup>△</sup>	3	62.819	17.900	慢性移植物抗宿主病 <sup>△</sup>	59	3.937	1.959
母细胞危象 <sup>△</sup>	16	29.641	17.691	血红蛋白降低	1330	3.597	1.919
肝脏移植物抗宿主病* <sup>△</sup>	24	26.467	17.404	鳞状细胞癌	150	3.675	1.900
皮肤神经内分泌癌*	30	25.148	17.299	红细胞计数下降	362	3.560	1.852

注:\*为相同PT。

Note:\* refers to the same PT.

## 2.4 感染与肿瘤 ADE 风险信号

195个芦可替尼 ADE 风险信号中,共挖掘到30个感染信号及20个肿瘤信号。感染 ADE 信号中发生频次较多的为带状疱疹与结核病,肿瘤 ADE 信号中以第2种原发恶性肿瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌最常见,药品说明书中均已提及。详见表5和表6。

## 3 讨论

### 3.1 ADE 发生群体分布特征

芦可替尼涉及 ADE 报告中,男女比例为 1.24:1,且多发生于65岁及以上人群,这与 MF 男性患者发病率略高于女性和初始诊断中位年龄为65岁的疾病流行病学特点一致<sup>[8-9]</sup>。ADE 国家/地区报告率中,北美洲为68.78%,欧洲为18.12%,亚洲仅为12.33%,可能与芦可替尼在美国等北美洲国家用量较大相关,但不排除不同种族间疾病发病率与 ADE 发生率存在差异。

### 3.2 引发严重 ADE 的信号分析

6721份严重 ADE 报告中,以住院或住院时间延长、死亡最常见,贫血、血小板计数降低、白细胞计数降低等血液系统 ADR 及第2种原发恶性肿瘤、带状疱疹、挫伤为引发严重 ADE 的高风险信号。MF 具有生存

表5 芦可替尼的感染 ADE 信号

Tab. 5 Infection ADE signals of ruxolitinib

PT	发生频次	95%CI 下限		PT	发生频次	95%CI 下限	
		ROR法	BCPNN法			ROR法	BCPNN法
带状疱疹	288	3.783	0.379	鸟结核分枝杆菌复合感染 <sup>△</sup>	13	2.913	0.282
结核病	127	7.162	1.305	埃希菌性脓毒症	12	2.440	0.098
疱疹病毒感染	26	2.764	0.187	巨细胞病毒性肺炎 <sup>△</sup>	11	3.534	0.454
真菌性肺炎 <sup>△</sup>	21	3.313	0.417	淋巴结核	11	8.324	1.090
带状疱疹后神经痛	18	7.737	1.245	眼带状疱疹	10	2.445	0.101
巨细胞病毒感染再激活 <sup>△</sup>	18	5.094	0.867	隐球菌性脑膜炎 <sup>△</sup>	9	2.357	0.064
真菌性皮肤感染 <sup>△</sup>	17	2.426	0.071	带状疱疹脑膜脑炎 <sup>△</sup>	7	8.444	0.813
埃希菌性尿路感染	16	2.487	0.104	播散性带状疱疹	5	2.493	0.024
肺结核	16	2.287	0.008	骨结核	5	5.829	0.441
隐球菌病 <sup>△</sup>	15	4.375	0.695	堪萨斯分枝杆菌感染 <sup>△</sup>	4	7.051	0.325
肝脏感染 <sup>△</sup>	15	5.689	0.934	下呼吸道感染 <sup>△</sup>	4	2.899	0.028
真菌病 <sup>△</sup>	14	2.272	0.012	结核性胸膜炎 <sup>△</sup>	4	3.097	0.058
隐球菌肺炎 <sup>△</sup>	13	7.223	1.076	脾感染 <sup>△</sup>	4	22.751	0.434
非典型分枝杆菌感染 <sup>△</sup>	13	5.607	0.884	曲霉性鼻窦炎 <sup>△</sup>	3	6.026	0.056
播散型结核	13	3.590	0.489	沙门菌血症 <sup>△</sup>	3	5.892	0.053

期短、死亡率高等特点,高危 MF 患者的中位生存期为32个月<sup>[10]</sup>。2022年7月19日,FDA 更新芦可替尼药品

表6 芦可替尼的肿瘤ADE信号  
Tab. 6 Tumor ADE signals of ruxolitinib

PT	发生 频次	95%CI下限		PT	发生 频次	95%CI下限	
		ROR法	BCPNN法			ROR法	BCPNN法
第2种原发恶性肿瘤	298	20.442	2.640	转移性鳞状细胞癌	10	8.873	1.071
皮肤癌	246	5.813	0.986	头颈癌 <sup>Δ</sup>	7	2.906	0.212
鳞状细胞癌	150	11.379	1.900	恶性转化 <sup>Δ</sup>	5	3.059	0.147
基底细胞癌	118	5.933	1.059	白血病样淋巴瘤	5	42.991	0.691
皮肤鳞状细胞癌	56	6.576	1.217	神经系统转移 <sup>Δ</sup>	4	8.180	0.354
弥漫性大B细胞淋巴瘤	33	2.866	0.209	脾转移 <sup>Δ</sup>	4	2.899	0.028
皮肤神经内分泌癌	30	17.299	2.078	舌鳞状上皮细胞癌 <sup>Δ</sup>	4	2.781	0.008
鲍温病	16	5.527	0.923	脾边缘区淋巴瘤	3	15.760	0.110
皮肤肿瘤	13	4.349	0.667	原发性纵隔大B细胞淋巴瘤	3	9.175	0.100
皮肤癌前期病变	12	3.838	0.542	复发性皮肤鳞状细胞癌	3	8.578	0.095

说明书,在警告和注意事项中提及接受口服JAK抑制剂治疗炎症的患者有发生严重感染的风险,可能导致住院或死亡;对于50岁及以上且至少有1个心血管危险因素的风湿关节炎患者,口服JAK抑制剂较使用肿瘤坏死因子阻滞剂患者的全因死亡率高。一项芦可替尼治疗MF有效性与安全性的临床试验结果显示,纳入63例受试者中,有5例受试者在1年随访期内因感染和心力衰竭死亡,但研究者认为受试者的死亡与芦可替尼不相关<sup>[11]</sup>。可见,患者应用芦可替尼后出现住院、死亡、危及生命等严重ADE,不能排除与原发疾病或伴有基础疾病进展的关联性,对于发生以上严重ADE是否为JAK抑制剂的共有用药风险,与芦可替尼的直接关联性仍需作进一步研究。

### 3.3 ADE信号涉及SOC

除神经系统疾病外,本研究中挖掘到感染及侵染类疾病、血液及淋巴系统疾病、代谢及营养类疾病、胃肠系统疾病、肝胆系统疾病、血管与淋巴管类疾病等药品说明书已知SOC。14个SOC中,各类检查,血液及淋巴系统疾病,良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状),血管与淋巴管类疾病,感染及侵染类疾病所包含的ADE信号数及发生频次均排名前5,表明上述SOC易发生ADE,临床用药过程中应注重上述ADE的监测,保障用药安全。

### 3.4 常见的已知ADE信号

血液系统:发生频次排名前20的ADE信号中,有14个血液系统ADR。其中,红细胞比容异常、血红蛋白异常、血小板计数异常、白细胞计数异常的ROR法和BCPNN法的信号强度均排名一致,且与药品说明书中血液系统常见ADR为贫血、血小板减少、中性粒细胞减

少的描述基本一致。评价芦可替尼对MF有效性与安全性的COMFORT - I<sup>[12]</sup>、COMFORT - II<sup>[13]</sup>临床试验结果显示,接受芦可替尼治疗的301例患者常见的血液系统ADR为贫血、血小板和中性粒细胞减少,约1/2患者的3-4级贫血、血小板减少发生在治疗后的前8周,第8~12周平均血红蛋白水平降至最低,第24周达稳定状态,血液系统ADR通常是可逆的且与给药剂量相关,可通过调整给药剂量、停药、输血进行改善。为降低芦可替尼血液系统ADR的发生风险,给药前应检查患者的全血细胞计数,根据检验结果确定初始给药剂量,用药期间密切监测血红蛋白水平、血小板计数、中性粒细胞计数等血液学相关指标。治疗初期每周复查1次,4周后可每2~4周监测1次全血细胞计数,再根据患者情况每2~3个月复查。当血液学指标出现异常时,及时通过减少给药剂量、中断用药、输血支持治疗等措施进行纠正,避免发生严重ADE。

第2种原发恶性肿瘤:芦可替尼药品说明书中记载有严重细菌、真菌、分枝杆菌、病毒和其他机会性感染,以及非黑色素瘤皮肤癌、淋巴瘤等恶性肿瘤。相关研究发现,芦可替尼可导致患者出现肺炎、结核、尿路感染、上呼吸道感染、疱疹感染、流感病毒感染、基底细胞癌、鳞状细胞癌、Merkel细胞癌、淋巴瘤等,且可增加结核、带状疱疹、乙肝病毒再激活的风险,感染及肿瘤的发生可能与芦可替尼的免疫抑制作用相关<sup>[14-16]</sup>。本研究中共挖掘到带状疱疹、结核病、肺炎、尿路感染、巨细胞病毒感染再激活等30个感染ADE信号,以及皮肤癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、皮肤神经内分泌癌、淋巴瘤等20个肿瘤ADE信号,与药品说明书内容一致。由表5和表6可知,第2种原发恶性肿瘤、带状疱疹、皮肤癌的发生频次分别占整体的2.15%,2.07%,1.77%,属常见ADR,提示在治疗过程中应高度关注以上ADE信号。可见,应用芦可替尼前应评估患者有无发生感染、皮肤癌、淋巴瘤的危险因素,仔细询问是否有结核、带状疱疹、乙肝等感染疾病史,筛查是否处于感染活动期,处于感染活动期的患者应控制感染后再进行治疗,治疗期间需关注降钙素原、C反应蛋白等感染指标及体征是否出现异常,指导患者识别结核、带状疱疹、乙肝的早期临床症状,定期对有恶性肿瘤病史或恶性肿瘤癌前病变危险因素的患者进行随访和检查,做到及时干预和治疗。基于芦可替尼的免疫抑制作用,用药期间应避免使用预防结核、麻风、水痘、乙脑等传染性疾病的灭活疫苗。

### 3.5 新的ADE信号

药品说明书记载芦可替尼的常见ADR包括贫血、

血小板减少、中性粒细胞减少等血液系统ADR,以及尿路感染、带状疱疹、肺炎、结核病等感染类疾病,并提及接受芦可替尼治疗的患者有发生非黑色素瘤皮肤癌、淋巴瘤的报道。此外,本研究中还挖掘到红细胞比容异常、红细胞分析异常、平均细胞体积异常、真菌性肺炎、隐球菌性肺炎、巨细胞病毒感染再激活、非典型分枝杆菌感染、真菌性皮肤感染、甲真菌病、隐球菌性脑膜炎、带状疱疹脑膜脑炎、曲霉性鼻窦炎、肝脏感染、脾感染、沙门菌血症、头颈癌、舌鳞状上皮细胞癌等药品说明书中未提及的ADE信号。提示临床应用芦可替尼时,不仅需注意监测患者的血红蛋白水平、血小板及中性粒细胞计数,还需关注红细胞比容、平均细胞体积等血液系统指标的变化,当患者出现感染时建议留取合格的标本进行微生物培养及药物敏感性试验,避免因感染隐球菌、曲霉、巨细胞病毒、非典型分枝杆菌等临床不常见的病原体而延误治疗,结合感染部位和抗微生物药物的药代动力学/药效动力学特点制订合理的抗感染方案;同时,还应定期监测肿瘤指标,必要时积极治疗。

### 3.6 小结

本研究中以新药上市后的用药安全性评价为出发点,借助FAERS对真实世界中芦可替尼的ADE信号进行分析,填补了芦可替尼ADE风险信号在不同国家/地区、性别、年龄、转归、SOC方面研究的空白。本研究结果提示,使用芦可替尼前需充分评估患者感染及第2种原发恶性肿瘤的风险,治疗期间应密切监测患者的血液系统、感染及肿瘤相关指标,谨防贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、带状疱疹、结核、肺炎、皮肤癌、淋巴瘤等ADR的发生,同时注意加强对患者的用药教育与指导,提升患者的用药依从性,保障治疗的有效性与安全性。但本研究存在如下局限性:1)FAERS为自发呈报监测系统,存在漏报、信息不完整、数据不规范的可能,报告数量及质量较难控制,本研究中患者的性别、年龄数据缺失率分别为81.61%,91.29%,对研究结果有影响;2)欧美国家为上报主体,ADE在不同种族与基因多态性间是否存在差异仍需进一步探讨;3)研究方法尚不能排除原发疾病、联用药物、给药剂量与疗程等因素的影响,分析结果仅支持怀疑药物与ADE间存在统计学相关性,两者间是否存在因果关系应结合循证医学证据进行综合考量。

### 参考文献

[1] VADDI K, SARLIS NJ, GUPTA V. Ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(16): 2397 - 2407.  
[2] 李 慧, 申徐良, 李 琦. 芦可替尼治疗骨髓纤维化患者的

有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(10): 591 - 600.

- [3] 中慧敏, 李 菲. ruxolitinib 在血液肿瘤中的临床应用进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(11): 562 - 566.  
[4] 吴文字, 唐碧雨, 吴建茹, 等. FAERS 数据库建设与应用启示 [J]. 中国药业, 2023, 32(17): 1 - 4.  
[5] BÖHM R, BULIN C, WAETZIG V, et al. Pharmacovigilance - based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(11): 4421 - 4431.  
[6] EGBERTS AC, MEYBOOM RH, VAN PUIJENBROEK EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples [J]. Drug Saf, 2002, 25(6): 453 - 458.  
[7] VAN PUIJENBROEK EP, BATE A, LEUFKENS HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2002, 11(1): 3 - 10.  
[8] MASAROVA L, BOSE P, DAVER N, et al. Patients with post - essential thrombocythemia and post - polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis [J]. Leuk Res, 2017, 59: 110 - 116.  
[9] TEFFERI A, LASHO TL, JIMMA T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience [J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(1): 25 - 33.  
[10] 徐泽锋, 秦铁军, 张宏丽, 等. 不同血小板水平原发性骨髓纤维化患者的临床特征及预后研究 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(1): 12 - 16.  
[11] 金 洁, 杜 欣, 周道斌, 等. JAK 抑制剂芦可替尼治疗中国骨髓纤维化患者的疗效和安全性: A2202 随访一年结果 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 858 - 863.  
[12] VERSTOVSEK S, MESA RA, GOTLIB J, et al. A double - blind, placebo - controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis [J]. N Engl J Med, 2012, 366(9): 799 - 807.  
[13] HARRISON C, KILADJIAN JJ, AL - ALI HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis [J]. N Engl J Med, 2012, 366(9): 787 - 798.  
[14] FOLTZ L, PICA GM, ZERAZHI H, et al. Safety and efficacy findings from the open - label, multicenter, phase 3b, expanded treatment protocol study of ruxolitinib for treatment of patients with polycythemia vera who are resistant / intolerant to hydroxyurea and for whom no alternative treatments are available [J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(14): 3493 - 3502.  
[15] CURTO - GARCIA N, HARRISON CN. An updated review of the JAK1 / 2 inhibitor (ruxolitinib) in the Philadelphia - negative myeloproliferative neoplasms [J]. Future Oncol, 2018, 14(2): 137 - 150.  
[16] ELLI EM, BARATÈ C, MENDICINO F, et al. Mechanisms underlying the anti - inflammatory and immunosuppressive activity of ruxolitinib [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1186.

(收稿日期: 2023 - 10 - 18; 修回日期: 2024 - 03 - 23)