

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)02-0114-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.02.026



基于 FAERS 的瑞派替尼和舒尼替尼不良事件信号挖掘*

庞培杰¹, 贾映东^{1△}, 刘天宇¹, 周海萍²

(1. 四川省遂宁市中心医院, 四川 遂宁 629000; 2. 四川省宜宾市第二人民医院, 四川 宜宾 644000)

摘要:目的 为临床安全使用瑞派替尼和舒尼替尼提供参考。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2020年5月1日至2023年9月10日以瑞派替尼为首要怀疑药物,以及2014年5月1日至2023年9月10日以舒尼替尼为首要怀疑药物的药品不良事件(ADE)报告,采用OpenVigil 2.1在线工具进行数据挖掘;采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信区间递进神经网络(ROR)法进行联合检验;筛选后获得ADE报告发生频次及信号强度排名前20的ADE信号。利用监管活动医学词典(MedDRA)25.1中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对ADE信号进行编码和分类,分析ADE信号发生特点。结果 初步获得ADE报告7154份,18062份。信息齐全患者中,两药ADE信号涉及患者均以男性(51.89%,61.69%)、老年人(14.91%,55.87%)多见,且均主要为北美洲(95.97%,35.90%)上报,严重ADE结局均以住院(含住院时间延长)报告数最多(22.20%,23.93%)。筛选后共纳入瑞派替尼ADE报告2567份,获得108个PT,涉及19个SOC,ADE信号主要集中于皮肤及皮下组织类疾病(25.09%);舒尼替尼ADE报告9228份,获得287个PT,涉及21个SOC,ADE信号主要集中于全身性疾病及给药部位各种反应(25.42%)。两药均检出药品说明书中记载的常见不良反应信号,但部分ADE信号(如瑞派替尼的疾病进展、肌痉挛、皮肤角化症等7个及舒尼替尼的死亡、疾病进展、脱水)未见于药品说明书;两药ADE报告频次排名前20位的PT有8个相同,信号强度排名前20的仅2个。**结论** 瑞派替尼和舒尼替尼ADE信号具有差异性,临床用药时应根据患者实际情况个体化给药,提高用药安全性;临床医师在用药期间还应关注药品说明书未提及的ADE。

关键词:瑞派替尼;舒尼替尼;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;药品不良事件;数据挖掘

Signal Mining of Adverse Events Induced by Ripretinib and Sunitinib Based on FAERS

PANG Peijie¹, JIA Yingdong¹, LIU Tianyu¹, ZHOU Haiping²

(1. Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China 629000; 2. Yibin Second People's Hospital, Yibin, Sichuan, China 644000)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe clinical use of ripretinib and sunitinib. **Methods** The adverse drug event (ADE) reports with ripretinib as the primary suspected drug from May 1, 2020 to September 10, 2023 and the ADE reports with sunitinib as the primary suspected drug from May 1, 2014 to September 10, 2023 were extracted from the FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS), and the OpenVigil 2.1 online tool was used for data mining. The ADE signals were mined by the reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods. After screening, the top 20 ADE signals in terms of frequency and signal intensity in ADE reports were obtained. The ADE signals were encoded and classified by the preferred term (PT) and system organ classification (SOC) in Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA 25.1), and the characteristics of ADE signals were analyzed. **Results** A total of 7 154, 18 062 ADE reports were obtained preliminarily with ripretinib, sunitinib as the primary suspected drugs respectively. Relevant data of the patients with complete information showed that the ADE signals of ripretinib and sunitinib involved more males (51.89%, 61.69%) and elderly (14.91%, 55.87%), and both mainly reported by North America (95.97%, 35.90%); the reported severe ADE outcomes were mostly hospitalization (containing prolonged hospitalization time, 22.20%, 23.93%). After screening, 2 567 ripretinib - related ADE reports were included, 108 PTs and 19 SOCs were involved, and the ADE signals were mainly skin and subcutaneous tissue diseases (25.09%); 9 228 sunitinib - related ADE reports were included, 287 PTs and 21 SOCs were involved, and the ADE signals were mainly systemic diseases and various reactions at the site of administration (25.42%). Common adverse reactions recorded in the two drug instructions were both detected, but some [seven of ripretinib (such as disease progression, muscle spasms, skin keratosis), and three of sunitinib (death, disease progression, and dehydration)] were not recorded in the drug instructions. There were eight common PTs in the top 20 ADE reports with high frequency for the two drugs, while there were only two in the top 20 ADE reports with strong signal strength. **Conclusion** There is a difference in ADEs between ripretinib and sunitinib. Individualized medication should be realized based on the actual status of patients during clinical practice to improve medication safety. Clinical physicians should also pay attention to the ADEs not mentioned in the drug instructions during medication.

Key words: ripretinib; sunitinib; FDA's Adverse Event Reporting System; adverse drug event; data mining

*基金项目:四川省医学会医学科研青年创新课题[Q18046]。

第一作者:庞培杰,男,硕士,住院医师,研究方向为胃肠道肿瘤的诊治,(电子信箱)pangpeijie2021@163.com。

△通信作者:贾映东,男,硕士,教授,研究方向为胃肠道肿瘤的诊治,(电子信箱)cqjyd@aliyun.com。

胃肠道间质瘤(GIST)是胃肠道常见的间叶源性肿瘤。目前发现约有85%的原发性GIST是由受体酪氨酸激酶(TK)中的原癌基因KIT和血小板源生长因子受体 α (PDGFR α)的基因突变驱动^[1]。舒尼替尼为多靶点TK抑制剂(TKI),通过抑制KIT和PDGFR α ,加对抗血管内皮生长因子受体的活性,于2006年被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于伊马替尼进展或对伊马替尼不耐受的GIST患者的二线治疗^[2]。瑞派替尼为新型开关调控TKI,能广谱抑制KIT和PDGFR α 活性的靶向药物^[3],被FDA批准应用于既往接受过3种及以上TKI治疗的GIST晚期患者^[4]。目前已有文献仅对舒尼替尼相关不良反应进行了报道^[5],尚无瑞派替尼不良反应的报道及二者的安全性研究。因此,本研究中基于FDA不良事件报告系统(FAERS),收集瑞派替尼和舒尼替尼在真实世界中的药品不良事件(ADE),分析药品安全性,总结两药常见ADE相关治疗方案,为临床安全用药及合理选药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

基于两药上市时间,分别提取FAERS中收到的2020年5月1日至2023年9月10日以瑞派替尼为首要怀疑药物,以及2014年5月1日至2023年9月10日以舒尼替尼为首要怀疑药物的ADE报告,采用OpenVigil 2.1在线工具^[6]进行数据挖掘。利用“监管活动医学词典”(MedDRA)25.1中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对ADE信号进行编码和分类。

1.2 数据分析

筛选报告数 ≥ 3 的数据,排除与药物无关的信号(社会环境、各种手术及医疗操作、各类损伤、中毒及操作并发症、产品问题、各种手术及医疗操作)后,采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法进行联合检验,并根据FDA建议进行数据去重及整理。进一步排除与药物无关的信号(不良事件、给用了额外剂量、用药剂量不足等)后,将有效信号按ADE报告发生频次及信号强度进行降序排列,获得排名前20的ADE信号。比例失衡法四格表见表1。当同时满足2种算法时判断为可疑信号,ROR值越大表示该ADE信号强度越强,2种方法的计算公式和信号生成条件见表2。其中,IC025指信息因子(IC)的95%置信区间(95%CI)下限; $N = a + b + c + d$, $\alpha = \beta = 2$, $\alpha_i = \beta_i = \gamma_{ij} = 1$ 。采用Microsoft Excel 2021软件进行数据清洗、PT映射及统计分析。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

共获得分别以瑞派替尼、舒尼替尼为首要怀疑药

表1 比例失衡法四格表

药物种类	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	$a + b$
其他药物	c	d	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

表2 ROR法与BCPNN计算公式和信号生成条件

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

表3 两药ADE报告基本信息

项目	瑞派替尼($n = 7\ 154$)		舒尼替尼($n = 18\ 062$)		
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	
性别	男	3 712	51.89	11 060	61.23
	女	3 339	46.67	6 321	35.00
	未知	103	1.44	681	3.77
年龄	0~18岁	7	0.10	89	0.49
	19~60岁	548	7.66	5 298	29.33
	≥ 61 岁	1 067	14.91	11 059	61.23
	未知	5 532	77.33	1 616	8.95
上报大洲	亚洲	78	1.09	2 575	14.26
	北美洲	6 866	95.97	10 544	58.38
	欧洲	120	1.68	2 271	12.57
	其他大洲	90	1.26	2 672	14.79
严重ADE结局	死亡	473	6.61	3 219	17.82
	危及生命	17	0.24	301	1.67
	住院	1 588	22.20	5 162	28.58
	致残	1	0.01	70	0.39
	其他	5 075	70.94	9 310	51.54

物的ADE报告7 154份、18 062份。患者均以男性多见,上报大洲均主要为北美洲。详见表3(“住院”含“住院时间延长”)。

2.2 ADE 报告信号

相关ADE累及的SOC:最终纳入瑞派替尼ADE报告2 567份,获得108个PT,涉及19个SOC,其ADE信号主要集中于皮肤及皮下组织类疾病;共纳入舒尼替尼

ADE 报告 9 228 份, 获得 287 个 PT, 涉及 21 个 SOC, 其 ADE 信号主要集中于全身性疾病及给药部位各种反应。详见表 4 (#包括囊状和息肉状)。

发生频次、信号强度排名前 20 的 ADE 信号: ADE 报告发生频次及信号强度排名前 20 的 ADE 信号分别见表 5 (*表示药品说明书未提及的 ADE 信号)和表 6。

3 讨论

3.1 新的 ADE 信号

两药药理作用机制类似, 药品说明书中收录的常见不良反应在本研究中均有信号检出, 证明了本次研究的可靠性。但也有部分报告频次前 20 的 ADE 信号在药品说明书未收录, 其中瑞派替尼 7 个, 舒尼替尼 3 个, 需进一步关注。

表 4 两药相关 ADE 累及的 SOC

Tab. 4 SOCs affected by the ADEs related to two drugs

SOC	瑞派替尼(n=2567)			舒尼替尼(n=9228)			SOC	瑞派替尼(n=2567)			舒尼替尼(n=9228)		
	信号数	报告数	构成比(%)	信号数	报告数	构成比(%)		信号数	报告数	构成比(%)	信号数	报告数	构成比(%)
皮肤及皮下组织类疾病	20	644	25.09	29	808	8.76	精神疾病类	1	14	0.55	3	57	0.62
全身性疾病及给药部位各种反应	6	562	21.89	20	2346	25.42	眼器官疾病	1	9	0.35	2	7	0.08
胃肠道系统疾病	20	366	14.26	62	1737	18.82	各类神经系统疾病	3	9	0.35	11	374	4.05
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	8	284	11.06	7	207	2.24	感染及侵袭类疾病	1	8	0.31	7	35	0.38
良性、恶性及性质不明的肿瘤*	12	222	8.65	8	605	6.56	血液及淋巴系统疾病	2	7	0.27	12	344	3.73
各类检查	16	168	6.54	40	1099	11.91	心脏器官疾病	1	6	0.23	10	116	1.26
血管与淋巴管类疾病	5	108	4.21	16	391	4.24	生殖系统及乳腺疾病	2	6	0.23	3	15	0.16
代谢及营养类疾病	3	89	3.47	12	568	6.16	耳及迷路类疾病	1	5	0.19	1	3	0.03
呼吸系统、胸及纵隔疾病	3	22	0.86	12	97	1.05	肾脏及泌尿系统疾病	0	0	0	13	178	1.93
肝胆系统疾病	2	22	0.86	11	129	1.40	血管与淋巴管类疾病	0	0	0	4	28	0.30
内分泌系统疾病	1	16	0.62	4	84	0.91	合计	108	2567	100.00	287	9228	100.00

表 5 两药 ADE 报告发生频次排名前 20 的 PT

Tab. 5 Top 20 PTs in terms of frequency of ADE reports for two drugs

序号	瑞派替尼			舒尼替尼		
	PT	频次	ROR(95%CI)	PT	频次	ROR(95%CI)
1	疲劳	284	4.66(5.28,4.11)	死亡*	1116	6.70(7.16,6.26)
2	脱发	256	18.33(20.9,16.08)	腹泻	549	5.03(5.50,4.60)
3	疾病进展*	159	13.67(16.08,11.63)	疲劳	497	3.60(3.95,3.28)
4	便秘	120	7.18(8.63,5.96)	食欲减退	282	7.34(8.28,6.50)
5	肌痉挛*	100	8.32(10.18,6.81)	乏力	279	4.73(5.34,4.19)
6	肌痛	84	8.09(10.07,6.50)	疾病进展*	221	9.36(10.72,8.17)
7	掌跖红肿综合征	83	38.41(47.94,30.77)	血压升高	212	8.38(9.62,7.30)
8	食欲减退	82	4.51(5.63,3.61)	高血压	210	6.22(7.15,5.41)
9	肢体疼痛	81	3.89(4.86,3.12)	体质量降低	192	4.25(4.92,3.68)
10	皮肤干燥	76	10.47(13.17,8.32)	味觉倒错	187	16.61(19.24,14.34)
11	高血压	71	4.38(5.55,3.46)	肢体疼痛	182	3.67(4.26,3.17)
12	上腹痛	63	4.12(5.30,3.21)	口腔黏膜炎	170	16.47(19.21,14.12)
13	皮肤角质化*	59	160.59(210.29,122.63)	掌跖红肿综合征	151	32.90(38.74,27.93)
14	腹痛	52	3.22(4.25,2.45)	消化不良	133	8.16(9.69,6.86)
15	血压升高	41	3.19(4.35,2.34)	口腔疼痛	128	32.28(38.53,27.04)
16	水疱*	36	9.43(13.12,6.78)	便秘	123	3.33(3.98,2.78)
17	皮肤剥脱*	27	5.15(7.54,3.52)	皮肤干燥	121	8.88(10.64,7.41)
18	血红蛋白降低	27	3.71(5.43,2.54)	血小板计数降低	114	6.06(7.30,5.03)
19	腹胀*	26	3.60(5.30,2.44)	贫血	106	3.54(4.30,2.92)
20	毛发结构异常*	25	26.16(38.91,17.58)	脱水*	105	5.62(6.82,4.63)

表 6 两药 ADE 报告信号强度排名前 20 的 PT

Tab. 6 Top 20 PTs in terms of signal strength of ADE reports for two drugs

序号	瑞派替尼			舒尼替尼		
	PT	ROR(95%CI)	频次	PT	ROR(95%CI)	频次
1	肿瘤压迫	249.51(586.83,106.09)	6	肛门损伤	158.00(439.11,56.85)	4
2	皮肤角质化	160.59(210.29,122.63)	59	肾细胞癌 IV 期	139.74(452.36,43.17)	3
3	乳头疾病	130.65(422.25,40.43)	3	睫毛脱色	127.51(351.57,46.25)	4
4	雀斑	92.80(253.79,33.93)	4	肾癌转移	91.77(154.01,51.35)	12
5	肿瘤疼痛	61.38(130.56,28.86)	7	上呼吸道感染	89.34(284.84,28.02)	3
6	肝肿瘤	55.40(96.36,31.85)	13	黄色皮肤	88.28(112.79,69.09)	68
7	胃肿瘤	50.53(159.33,16.03)	3	转移性肾细胞癌	76.59(118.63,49.45)	21
8	腹部肿瘤	49.97(135.09,18.48)	4	外耳道骨坏死	64.88(205.31,20.50)	3
9	掌跖红肿综合征	38.41(47.94,30.77)	83	少关节炎	63.37(200.45,20.03)	3
10	皮肤肥厚	34.69(73.37,16.40)	7	进展性肿瘤	61.66(67.64,56.22)	520
11	软垂疣	33.27(104.33,10.61)	3	臀部损伤	37.30(75.17,18.51)	8
12	癌症疼痛	29.64(59.69,14.72)	8	皮肤角质化	34.67(50.11,23.98)	29
13	皮肤乳头状瘤	29.52(59.44,14.66)	8	掌跖红肿综合征	32.90(38.74,27.93)	151
14	进展性肿瘤	28.44(33.69,24.01)	146	口腔疼痛	32.28(38.53,27.04)	128
15	黑色素痣	28.00(50.88,15.41)	11	牙龈不适	25.58(31.17,21.00)	4
16	毛发结构异常	26.16(38.91,17.58)	256	味觉丧失	23.78(36.61,15.45)	102
17	肿瘤出血	21.33(51.56,8.82)	5	肾细胞癌	23.14(48.79,10.97)	21
18	牙龈出血	20.19(32.63,12.49)	17	味觉减退	22.30(37.81,13.16)	7
19	脱发	18.33(20.90,16.08)	256	肿瘤复发	20.54(30.04,14.04)	14
20	血铁降低	15.54(25.09,9.62)	17	口腔黏膜起疱	20.31(26.24,15.72)	27

3.2 ADE 人口学特征

上报 ADE 已知年龄患者,两药均以老年人(≥ 61 岁)多见,而 ≤ 18 岁占比的均不足 1.0%,这可能与肿瘤好发人群特点有关;性别,两药 ADE 涉及患者均以男性多见,但目前尚无文献明确指出该特点,有待进一步研究;上报大洲,均主要来自北美洲,可能与两药物首先于美国上市,且 FAERS 由美国开发,在美国使用时间更长且应用广泛有关;严重 ADE 结局,均以住院(含住院时间延长)报告数最多,主要与两药多用于肿瘤治疗有关。

3.3 累及 SOC 分布差异

在本研究中,两药在全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病方面均表现出较高的构成比,故在用药期间均应对上述不良反应予以重视。但二者在 SOC 中的构成情况不完全相同,如瑞派替尼所致皮肤及皮下组织类疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病发生率高于舒尼替尼,提示在瑞派替尼用药期间更应关注患者皮肤情况以及有无肌痛、骨骼畸形等。舒尼替尼有报道肾脏及泌尿系统疾病相关不良反应,应关注;而瑞派替尼未见此不良反应报道。

3.4 累及 ADE 分布差异

本研究中,瑞派替尼和舒尼替尼 ADE 报告频次排名前 20 的 PT 有 8 个相同,包括疲劳、疾病进展、便秘、掌跖红肿综合征、食欲减退、肢体疼痛、皮肤干燥、高血压;研究指出,接受舒尼替尼治疗的患者发生 3 级高血压的可能性比瑞派替尼高 3 倍^[2],提示两药使用期间应严密监测患者血压(尤其是接受舒尼替尼治疗的患者,以避免诱发心血管疾病或既往心血管疾病加重),观察其皮肤情况。在信号强度方面,瑞派替尼主要集中于良性、恶性及性质不明肿瘤、皮肤及皮下组织类疾病(如皮肤角化症、雀斑等)、胃肠系统疾病(如腹部疼痛等),舒尼替尼主要集中在胃肠系统疾病(如肛门损伤、嘴部损伤等)、肾脏及泌尿系统疾病(如肾癌转移等)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(如外耳道骨坏死、少关节炎等),表明两药 ADE 不完全相同,故在用药期间关注重点也应有所区别。

3.5 主要 ADE 信号分析

高血为两药报告频次均较高的 ADE。研究指出,高血压是 TKI 治疗过程中常见的不良反应,发生率为 30%~40%,是导致用药减量或中断的重要原因^[7]。美国国家癌症研究所指出,患者在抗肿瘤治疗前应对潜在的心血管并发症进行风险评估,且在整个治疗过程中积极监测血压,尤其是第 1 个治疗周期更应提高血压监测频率,一旦发现患者血压 $> 140/90$ mmHg 或舒张压升高幅度 > 20 mmHg 即可开始治疗^[8]。对于 TKI 所致

高血压的治疗,我国专家共识指出,治疗期间推荐血压应控制在收缩压 < 140 mmHg,舒张压 < 90 mmHg;血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)推荐用于血压管理的一线抗高血压药物;钙通道阻滞剂(CCB)中的二氢吡啶类被推荐作为血压无法控制的癌症患者的二线降压药物,而非二氢吡啶类 CCB 因能抑制 P3A4 酶的生成,影响抗肿瘤药物在肝脏内的分解代谢,因此应避免使用;对于收缩压 ≥ 160 mmHg、舒张压 ≥ 100 mmHg 的癌症患者,推荐使用 ACEI/ARB 联合二氢吡啶类 CCB 治疗;对于严重高血压(收缩压 ≥ 180 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg)患者,应停用 TKI,直到血压控制在收缩压 < 160 mmHg 和舒张压 < 100 mmHg,同时应及时调整降压药的用量,以预防低血压的发生^[9]。

掌跖红肿综合征又称手足综合征(HFS)或 Burgdorf 综合征,是一种与化学治疗相关的特征性皮肤毒性反应。典型表现为感觉障碍和或感觉异常,其次是掌跖区的红斑。若缺乏适当的处理,则逐渐演变成脱屑、溃疡和水疱^[10]。有研究指出,接受舒尼替尼治疗的患者发生 III 级 HFS 的可能性瑞派替尼的 7 倍,故对该类患者更应关注皮肤情况^[2]。目前中断抗肿瘤药物治疗或改变抗肿瘤药物剂量是预防 HFS 的有效方法。而对于 HFS 的治疗主要目的是控制症状,包括使用高效外用皮质类固醇来减少炎症,对糜烂和溃疡进行伤口护理以防止感染,使用外用溶角剂来减少角化过度以控制疼痛^[11]。也有研究发现,大剂量维生素 B₆ 防治 HFS 疗效较好,且不会影响化学治疗的整体疗效^[12]。故在用药期间应密切观察患者手部、腋窝及腹股沟区皮肤情况,判断是否有感染征象,一旦出现 HFS 症状,应早期予以治疗。

疲劳为瑞派替尼报告频次最多的 ADE,排除其他可能的疲劳原因后,建议进行轻度运动^[13]。严重疲劳患者应中断治疗并减少药物剂量。

脱发是瑞派替尼常见不良反应,虽不会危及生命,但对患者的自尊心会产生较大负面影响,甚至引发焦虑或抑郁情绪,导致患者的生活质量下降^[14]。对此,可鼓励患者佩戴假发,告知脱发是暂时性的,减少其焦虑和自卑情绪。此外,可还考虑头皮冷却治疗,该疗法作为一种预防脱发的方法已被广泛采用,可通过减少头皮内的血流量,从而降低抗肿瘤药物被毛囊吸收的程度^[15]。

腹泻是抗肿瘤药物较常见的不良反应,且舒尼替尼所致腹泻的发生率高达 20%,比瑞派替尼更为常见^[2,16]。对于 I 级或 II 级抗肿瘤药物所致腹泻的治疗,应首先排除引起腹泻的其他可能原因。对于轻度腹泻的治疗,无须调整抗肿瘤药物剂量,推荐首选口服补

液,维持机体水电解质平衡;若为Ⅲ级或Ⅳ级腹泻则需调整抗肿瘤药物剂量,且首选静脉补液^[17]。此外,Ⅰ-Ⅱ级轻症腹泻的止泻药推荐首选洛哌丁胺,对于难治性腹泻或Ⅲ-Ⅳ级腹泻,若患者口服洛哌丁胺48 h腹泻仍未控制,则可考虑选用奥曲肽^[18]。

3.6 本研究的局限性

FAERS是自发呈报系统,存在报告偏倚、缺失、混杂因素多等问题^[19],故研究结果可能存在偏差;瑞派替尼于2020年5月上市,上市时间晚,获取样本量较少,可能对结果的准确性有一定影响;通过FAERS挖掘出的不良信号仅代表药物与该不良反应存在统计学关联,而无法明确药物与该不良反应是否存在因果关系^[20];FAERS中无法确定药物使用的总人群,因此无法计算ADE的发生率。因此,FAERS挖掘的信号仅可为临床医师用药提供参考,后续需进行多中心随机对照研究验证。

3.7 小结

通过对FAERS的挖掘,可更全面地掌握瑞派替尼和舒尼替尼的不良反应,考虑到两药ADE及SOC存在一定差异,故应根据患者实际情况实现个体化给药,以降低不良反应发生率;临床医师在用药期间除需关注两药药品说明书中提及的ADE信号,还应关注未提及的ADE信号;本研究中还对两药常见不良反应的治疗方案进行了总结,以期临床医师合理选择药物提供参考。

参考文献

[1] 张轶雯,潘宗富,叶强,等. 新一代TKI类药物瑞派替尼在胃肠间质瘤中的作用及研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020,29(23):2690-2694.

[2] BAUER S, JONES RL, BLAY JY, et al. Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Treatment With Imatinib (INTRIGUE): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022,40(34):3918-3928.

[3] SMITH BD, KAUFMAN MD, LU WP, et al. Ripretinib (DCC-2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFRA Variants [J]. *Cancer Cell*, 2019,35(5):738-751.

[4] BLAY JY, SERRANO C, HEINRICH MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(7):923-934.

[5] 廖彬池,杜婧. 舒尼替尼致不良反应的文献分析[J]. 中国药房, 2017,28(35):4932-4935.

[6] BOHM R, BULIN C, WADETZIG 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.

[7] KAPPERS MH, VAN ESCH JH, SLEIJFER S, et al. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects [J]. *Journal of Hypertension*, 2009,27(12):2297-2309.

[8] MAITLAND ML, BAKRIS GL, BLACK HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(9): 596-604.

[9] 张玉,夏云龙,董得时,等. 酪氨酸激酶抑制剂心血管毒性药理学综合管理中国专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2023,43(19):2119-2135.

[10] ZAIEM A, HAMMAMIA SB, AOUINTI I, et al. Hand-foot syndrome induced by chemotherapy drug: Case series study and literature review [J]. *Indian J Pharmacol*, 2022, 54(3): 208-215.

[11] MILLER KK, GORCEY L, MCLELLAN BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014,71(4):787-794.

[12] JANUSCH M, FISCHER M, MARSCH WC, et al. The hand-foot syndrome—a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy [J]. *Eur J Dermatol*, 2006,16(5): 494-499.

[13] MUSTIAN KM, MORROW GR, CARROLL JK, et al. Integrative Nonpharmacologic Behavioral Interventions for the Management of Cancer-Related Fatigue [J]. *Oncologist*, 2007,12(Suppl 1):52-67.

[14] FREITES-MARTINEZ A, SHAPIRO J, GOLDFARB S, et al. Hair disorders in patients with cancer [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019,80(5):1179-1196.

[15] 叶玲,叶娟,党雪菲,等. 抗肿瘤药物诱导脱发的相关性研究进展[J]. 中国现代应用药理学, 2023,40(7):994-1000.

[16] 喻娟,胡春宏. 奥曲肽防治结直肠癌根治术后放疗致腹泻的效果[J]. 中国医学物理学杂志, 2017,34(4):355-358.

[17] 闫馨文,刘洋洋,常秀娟,等. 化疗相关性腹泻[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021,26(4):508-513.

[18] ANDREYEV J, ROSS P, DONNELLAN C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): e447-e460.

[19] 周健,陈力. 索拉非尼的不良反应信号挖掘[J]. 中国医药导报, 2018,15(14):111-115.

[20] FAN QQ, HU Y, YANG CQ, et al. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A real-world analysis of post-marketing surveillance data [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,76:105866.

(收稿日期:2023-11-13;修回日期:2024-10-20)