

中图分类号: R95; R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)19-0126-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.19.025



基于 FAERS 的来特莫韦不良事件信号挖掘

王瑾,熊瑞,赵曼,来小丹[△]

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院江北院区,重庆 400020)

摘要:目的 挖掘来特莫韦的药品不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。方法 通过 OpenVigil 2.1 平台提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中 2017 年第 4 季度至 2023 年第 3 季度有关来特莫韦的 ADE 报告,根据《国际医学用语词典(26.0 版)》(MedDRA 26.0 版)的系统器官分类(SOC)和首选语(PT)对 ADE 进行分类和描述,并采用报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法和贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法对来特莫韦的 ADE 信号进行分析。结果 从 FAERS 中共提取到 2 628 份与来特莫韦相关的 ADE 报告。通过 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法检测到来特莫韦相关 ADE 报告 588 份,涉及患者 591 例;挖掘到 ADE 阳性信号涉及 PT 68 个,累及 SOC 13 个。报告数排名前 3 的 SOC 为感染及侵袭类疾病、免疫系统疾病、血液及淋巴系统疾病,挖掘到的新的 ADE 信号包括胃肠道黏膜色素沉着、出血性膀胱炎、中毒性肾病、钙化防御、线粒体中毒等。结论 胃肠道黏膜色素沉着、出血性膀胱炎、中毒性肾病、钙化防御、线粒体中毒等为来特莫韦的新的潜在 ADE 信号,值得临床关注。

关键词:来特莫韦;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

Signal Mining of Adverse Drug Events of Letemovir Based on FAERS Database

WANG Jin, XIONG Rui, ZHAO Man, LAI Xiaodan

(Jiangbei Campus of The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400020)

Abstract: Objective To mine the adverse drug events (ADE) signals of letemovir, and to provide a reference for its clinical safety medication. **Methods** ADE reports related to letemovir from the fourth quarter of 2017 to the third quarter of 2023 were searched from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database through the OpenVigil 2.1 platform. The ADEs were classified and described based on the System Organ Classification (SOC) and Preferred Term (PT) of the MedDRA 26.0, and the ADE signals of letemovir were analyzed by the Reporting Odds Ratio (ROR), Proportional Reporting Ratio (PRR), and Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) methods. **Results** A total of 2 628 ADE reports related to letemovir were searched from the FAERS database. A total of 588 ADE reports related to letemovir were detected by the ROR, PRR, and BCPNN methods, involving 591 patients. A total of 68 PTs with ADE positive signals were identified, involving 13 SOCs. The top three SOCs in terms of report numbers were infectious and infestations, immune system disorders, and blood and lymphatic system disorders. The newly discovered ADE signals included gastrointestinal tract mucosal pigmentation, hemorrhagic cystitis, toxic nephropathy, calcification defense, mitochondrial toxicity, etc. **Conclusion** Gastrointestinal tract mucosal pigmentation, hemorrhagic cystitis, toxic nephropathy, calcification defense, mitochondrial toxicity, and other new potential ADE signals of letemovir, which are worthy of clinical attention.

Key words: letemovir; FAERS; adverse drug events; signal mining

巨细胞病毒(CMV)又称疱疹病毒 5 型,属疱疹病毒目的双链 DNA 病毒,是引起异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者感染和预后不良的主要原因^[1]。根据干细胞移植类型的不同,CMV 感染的发生率为 18%~85%,CMV 感染可导致 CMV 病、移植物抗宿主病(GVHD)、骨髓抑制等并发症,严重影响干细胞移植患者的预后^[1]。来特莫韦为强效 CMV 的 DNA 端粒酶抑制剂,对 DNA 端粒酶复合物 pUL51, pUL56, pUL89 有抑制作用,从而阻断 CMV 复制^[2]。来特莫韦于 2017 年 11 月 8 日被美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,主要用于预防和治疗

CMV 感染及接受 allo-HSCT 的 CMV 阳性成人患者。来特莫韦口服片剂和注射剂分别于 2021 年 12 月 31 日和 2022 年 5 月 10 日在我国获批上市,用于接受 allo-HSCT 的 CMV 血清学阳性的成人受者[R⁺]预防 CMV 感染和 CMV 病。有研究显示,使用来特莫韦显著减少了 CMV 的再激活,降低了患者的全因死亡率,故获得了美国和欧洲指南的推荐^[3-6]。来特莫韦与更昔洛韦、阿昔洛韦、泛昔洛韦等传统抗病毒药物相比,有较好的安全性和有效性^[2,6-7],但临床试验受样本量和用药周期的局限,一些迟发及罕见的药品不良事件(ADE)难以被发

第一作者:王瑾,女,大学本科,主管药师,研究方向为循证药学,(电子信箱)wj_6061@163.com。

[△]通信作者:来小丹,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为中药药理与循证药学,(电子信箱)laixiaodan0926@sina.com。

现。本研究中对 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 中有来特莫韦的 ADE 数据进行分析,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

以“Letermovir”“Prevymis”“AIC246”为关键词,通过 OpenVigil 2.1 平台检索 FAERS 中 2017 年第 4 季度至 2023 年第 3 季度有关来特莫韦的 ADE 报告。来特莫韦有片剂和注射液 2 种剂型,由于患者可能存在片剂和注射液交替使用的情况,无法严格区分剂型与 ADE 的关联性,因此本研究中提取数据时未对剂型进行区分。对提取数据进行合并去重、剔除与药物无关的 ADE 报告后(主要包括产品相关问题和各种医疗及手术操作),获得与来特莫韦相关的 ADE 报告。根据《国际医学用语词典(26.0 版)》(MedDRA 26.0 版)中的系统器官分类(SOC)和首选语(PT)对 ADE 进行分类和描述。为减少适应证的偏倚,剔除与来特莫韦适应证相关的 ADE 报告。

1.2 ADE 信号挖掘与阳性信号筛选

采用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法、比例报告比值(PRR)法和贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法检测来特莫韦的 ADE 信号^[8-9]。基于比例失衡法四格表(表 1)计算 ROR 值和 PRR 值,计算公式和判断标准见表 2。当 1 个 ADE 同时满足 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法的检测标准时,则被判定为 1 个阳性信号。

表 1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method			
药物类别	目标 ADE 报告数	其他 ADE 报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>c</i>	<i>a + c</i>
其他药物	<i>b</i>	<i>d</i>	<i>b + d</i>
合计	<i>a + b</i>	<i>c + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表 2 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法的计算公式与阳性信号判断标准

Tab. 2 Calculation formulas and positive signal evaluation criteria of the ROR, PRR, BCPNN methods		
检测方法	计算公式	判断标准
ROR 法	$ROR = (a/c) / (b/d)$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3, ROR \text{ 值的 } 95\%CI \text{ 下限} > 1$
PRR 法	$PRR = [a(a+b)] / [c(c+d)]$ $\chi^2 = [(a+b+c+d)(ad-bc)^2] / [(a+c)(a+b)(c+d)(b+d)]$	$a \geq 3, PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$
BCPNN 法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $IC_{\text{FRR}} = \log_2 \frac{(a+\gamma_{11})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+c+\alpha_1)(a+c+\beta_1)} - 2\sqrt{V(IC)}$ $V(IC) = \left(\frac{1}{\log 2}\right)^2 \left[\frac{N-a+\gamma-\gamma_{11}}{(a+\gamma_{11})(1+N+\gamma)} + \frac{N-a-b+a-\alpha_{11}}{(a+b+\alpha_1)(1+N+\alpha)} + \frac{N-a-c+\beta-\beta_{11}}{(a+c+\beta_1)(1+N+\beta)} \right]$ $\gamma = \gamma_{11} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_1)(a+b+\beta_1)}$ $\gamma_{11} = 1, \alpha_1 = \beta_1 = 1, \alpha = \beta = 2, N = a + b + c + d$	$a \geq 3, IC_{025} > 0$

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

从 FAERS 中共提取到 ADE 报告 6 487 788 份,其中与来特莫韦相关的 ADE 报告 2 628 份,采用 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法检测,共获得来特莫韦相关 ADE 报告 588 份,涉及患者 591 例。从患者性别来看,有 15.91% 的报告未明确记录性别,在已知性别的报告中,女性占比(43.99%)略高于男性(40.10%);在记录了患者年龄的报告中,占比最大的年龄段为 45~65 岁(38.58%),其次为 18~44 岁(31.13%);从报告国家来看,主要上报国家为美国(26.90%),其次为法国(21.66%)、日本(16.07%);ADE 报告结局以住院或住院时间延长为主(52.45%)。详见表 3。

2.2 来特莫韦风险信号检测结果

通过检测,获得与来特莫韦相关的 ADE 信号 68 个,涉及 ADE 报告 588 份。按信号强度排序,排名前 5 的 ADE 信号分别为胃肠道黏膜色素沉着、人疱疹病毒 6 脑炎、皮肤急性移植物抗宿主病、EB 病毒血症和肠急性移植物抗宿主病。详见表 4。按 ADE 报告数排序,排名前 5 的 ADE 信号分别为病原体耐药、移植物抗宿主病、耐药、皮肤急性移植物抗宿主病和多器官功能不全综合征。详见表 5。除病原体耐药、全身性水肿等药品说明书已提及的 ADE 外,还检测到胃肠道黏膜色素沉着、出血性膀胱炎、中毒性肾病、钙化防御、线粒体中毒等药品说明书未提及的 ADE。

2.3 来特莫韦 ADE 累及 SOC

将上述 PT 层级检测结果映射到对应 SOC 发现,来特莫韦的阳性 ADE 信号共累及 13 个 SOC,涉及 PT 68 个,其中感染及侵染类疾病涉及 PT 数最多(30.88%),其次为血液及淋巴系统疾病(11.76%)和各类检查

表 3 来特莫韦相关 ADE 报告基本信息 (n = 591)

Tab. 3 Basic information of ADE reports related to letemovir (n = 591)			
项目		报告数(份)	构成比(%)
性别	女	260	43.99
	男	237	40.10
	不清楚	94	15.91
年龄	0~17 岁	14	2.37
	18~44 岁	184	31.13
	45~65 岁	228	38.58
	≥66 岁	65	11.00
	不清楚	100	16.92
报告国家	美国	159	26.90
	法国	128	21.66
	日本	95	16.07
	加拿大	60	10.15
	西班牙	33	5.58
	意大利	17	2.88
	德国	9	1.52
	韩国	7	1.18
	澳大利亚	7	1.18
	英国	3	0.51
	其他或不清楚	73	12.35
结局	住院或住院时间延长	310	52.45
	死亡	179	30.29
	威胁生命	40	6.77
	残疾	13	2.20
	其他	49	8.29

(11.76%)。ADE 报告数排名前 5 的 SOC 依次为感染及侵染类疾病、免疫系统疾病、血液及淋巴系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应和各类检查。详见表 6。

3 讨论

3.1 ADE 报告基本情况分析

本研究中提取到的与来特莫韦相关的 ADE 报告中,除缺失性别和年龄的患者外,女性患者的比例略高于男性(43.99% 比 40.10%),但来特莫韦 ADE 的发生是否与性别有关尚不明确。就患者的年龄来看,主要分布在 45~65 岁(38.58%),18 岁以下患者占 2.37%,但该药物暂未获批用于儿童。目前虽有研究报道来特莫韦的儿童超适应症使用情况,但仍需进一步评价其安全性。在上报国家中,美国占比最大(26.90%),其次为法国(21.66%)、日本(16.07%)。报告中有严重结局(住院或住院时间延长、死亡、威胁生命、残疾)的 ADE 患者有 542 例(91.71%),故临床在使用来特莫韦期间应充分评估这些 ADE 的发生风险,并采取必要的干预措施,以减少相关 ADE 带来的不良后果。

表 4 来特莫韦 ADE 信号强度排名前 30 的 PT (n = 588)

Tab. 4 Top 30 PT ranked by the signal intensity of ADEs related to letemovir (n = 588)					
序号	PT	报告数[份(%)]	PRR(χ^2 值)	ROR(95%CI)	IC(IC ₀₂₅)
1	胃肠道黏膜色素沉着	10(1.70)	617.79(5622.54)	624.02(325.23,1197.29)	9.14(6.97)
2	人疱疹病毒 6 脑炎	7(1.19)	432.45(2824.91)	435.49(202.12,938.34)	8.66(6.63)
3	皮肤急性移植物抗宿主病	21(3.57)	234.06(4704.06)	239.06(153.99,371.13)	7.82(5.44)
4	EB 病毒血症	8(1.36)	190.79(1467.26)	192.32(94.95,389.55)	7.53(5.44)
5	肠急性移植物抗宿主病	7(1.19)	183.84(1237.86)	185.12(87.11,393.40)	7.48(5.45)
6	急性移植物抗宿主病	18(3.06)	135.77(2358.94)	138.24(86.32,221.40)	7.06(4.71)
7	胃肠道内移植物抗宿主病	15(2.55)	131.85(1909.21)	133.84(79.97,223.99)	7.01(4.71)
8	免疫抑制剂水平升高*	12(2.04)	107.25(2796.56)	110.20(74.95,162.03)	6.72(4.29)
9	移植物抗宿主病	27(4.59)	108.87(1261.51)	110.18(62.06,195.59)	6.74(4.50)
10	出血性膀胱炎	13(2.21)	105.41(1323.13)	106.79(61.51,185.37)	6.70(4.43)
11	线粒体中毒	5(0.85)	104.29(503.43)	104.81(43.22,254.14)	6.68(4.82)
12	视神经病	6(1.02)	78.63(454.37)	79.10(35.28,177.34)	6.28(4.32)
13	人疱疹病毒 6 型感染	6(1.02)	75.43(435.62)	75.88(33.85,170.09)	6.22(4.26)
14	免疫抑制剂水平降低*	3(0.51)	70.76(204.12)	70.97(22.71,221.80)	6.13(4.65)
15	腹膜出血	3(0.51)	66.42(191.35)	66.61(21.32,208.10)	6.04(4.56)
16	病原体耐药*	37(6.29)	63.65(2260.66)	66.05(47.49,91.87)	5.98(3.50)
17	BK 病毒感染	8(1.36)	62.52(479.75)	63.02(31.32,126.79)	5.95(3.86)
18	钙化防御	5(0.85)	61.08(292.75)	61.38(25.39,148.41)	5.92(4.06)
19	毛霉菌病	8(1.36)	55.09(421.35)	55.53(27.61,111.67)	5.77(3.67)
20	脑脓肿	6(1.02)	55.05(315.77)	55.38(24.73,123.98)	5.77(3.81)
21	血栓性微血管病	18(3.06)	43.39(740.79)	44.17(27.67,70.51)	5.43(3.08)
22	克雷伯菌感染	7(1.19)	37.40(246.63)	37.66(17.87,79.37)	5.22(3.18)
23	细菌性脓毒症	3(0.51)	33.44(93.93)	33.53(10.77,104.46)	5.06(3.57)
24	急性呼吸窘迫综合征	19(3.23)	29.69(524.71)	30.25(19.19,47.67)	4.89(2.52)
25	全身性水肿*	9(1.53)	25.87(214.37)	26.09(13.52,50.36)	4.69(2.54)
26	急性心力衰竭	7(1.19)	25.11(161.50)	25.28(12.01,53.25)	4.65(2.61)
27	药物水平降低*	11(1.87)	24.65(248.74)	24.91(13.73,45.18)	4.62(2.40)
28	腺病毒感染	3(0.51)	24.79(68.24)	24.86(7.99,77.39)	4.63(3.14)
29	少尿	5(0.85)	23.95(109.60)	24.07(9.98,58.05)	4.58(2.72)
30	药物水平升高*	15(2.55)	20.66(279.98)	20.96(12.58,34.93)	4.36(2.06)

注: *为药品说明书已提及的 ADR。表 5 和表 6 同。

Note: * refers to ADRs mentioned in the drug package insert (for Tab. 4 - 6).

3.2 ADE 报告累及 SOC 信号分析

免疫系统疾病相关 ADE: 本研究中挖掘到的免疫系统疾病包含 5 个阳性信号, 均与 GVHD 相关, 且信号强度较强, 这可能是患者接受 allo-HSCT 后发生的合并症。allo-HSCT 是治疗再生障碍性贫血、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征等多种血液系统疾病的有效方法, 而 GVHD 是 allo-HSCT 后出现的不良免疫反应, 也是移植后出现的主要合并症。GVHD 根据移植后的发生时间及临床表现分为急性 GVHD 和慢性 GVHD^[10-11]。在接受 allo-HSCT 的患者中, 如发生 GVHD, 则 CMV 再激活的风险会增大, 如同时

表 5 来特莫韦 ADE 报告数排名前 30 的 PT ($n = 588$)
Tab. 5 Top 30 PT ranked by the number of ADEs related to letemovir ($n = 588$)

序号	PT	报告数[份(%)]	PRR(χ^2 值)	ROR(95%CI)	IC(IC ₀₅)
1	病原体耐药*	37 (6.29)	63.65 (2260.66)	66.05 (47.49,91.87)	5.98 (3.50)
2	移植物抗宿主病	27 (4.59)	107.25 (2796.56)	110.20 (74.95,162.03)	6.72 (4.29)
3	耐药*	24 (4.08)	16.54 (350.01)	16.92 (11.28,25.38)	4.04 (1.64)
4	皮肤急性移植物抗宿主病	21 (3.57)	234.06 (4704.06)	239.06 (153.99,371.13)	7.82 (5.44)
5	多器官功能不全综合征	21 (3.57)	14.45 (262.77)	14.74 (9.56,22.72)	3.85 (1.47)
6	全血细胞减少症	21 (3.57)	10.89 (188.65)	11.10 (7.20,17.11)	3.44 (1.06)
7	急性呼吸窘迫综合征	19 (3.23)	29.69 (524.71)	30.25 (19.19,47.67)	4.89 (2.52)
8	急性移植物抗宿主病	18 (3.06)	135.77 (2358.94)	138.24 (86.32,221.40)	7.06 (4.71)
9	血栓性微血管病	18 (3.06)	43.39 (740.79)	44.17 (27.67,70.51)	5.43 (3.08)
10	胃肠道内移植物抗宿主病	15 (2.55)	131.85 (1909.21)	133.84 (79.97,223.99)	7.01 (4.71)
11	药物水平升高*	15 (2.55)	20.66 (279.98)	20.96 (12.58,34.93)	4.36 (2.06)
12	感染性休克	15 (2.55)	10.24 (125.02)	10.38 (6.23,17.29)	3.35 (1.05)
13	骨髓抑制	14 (2.38)	9.14 (101.48)	9.25 (5.46,15.69)	3.19 (0.90)
14	出血性膀胱炎	13 (2.21)	105.41 (1323.13)	106.79 (61.51,185.37)	6.70 (4.43)
15	呼吸窘迫	13 (2.21)	14.39 (161.70)	14.56 (8.42,25.18)	3.84 (1.58)
16	白细胞减少症	13 (2.21)	7.27 (70.37)	7.35 (4.25,12.72)	2.86 (0.59)
17	免疫抑制剂水平升高	12 (2.04)	108.87 (1261.51)	110.18 (62.06,195.59)	6.74 (4.50)
18	药物水平降低*	11 (1.87)	24.65 (248.74)	24.91 (13.73,45.18)	4.62 (2.40)
19	胃肠道黏膜色素沉着	10 (1.70)	617.79 (5622.54)	624.02 (325.23,1197.29)	9.14 (6.97)
20	全身性水肿*	9 (1.53)	25.87 (214.37)	26.09 (13.52,50.36)	4.69 (2.54)
21	EB病毒血症	8 (1.36)	190.79 (1467.26)	192.32 (94.95,389.55)	7.53 (5.44)
22	BK病毒感染	8 (1.36)	62.52 (479.75)	63.02 (31.32,126.79)	5.95 (3.86)
23	毛霉菌病	8 (1.36)	55.09 (421.35)	55.53 (27.61,111.67)	5.77 (3.67)
24	菌血症	8 (1.36)	18.75 (134.08)	18.89 (9.41,37.92)	4.22 (2.13)
25	中毒性肾病	8 (1.36)	17.52 (124.34)	17.65 (8.80,35.43)	4.13 (2.03)
26	急性胰腺炎	8 (1.36)	10.07 (65.34)	10.15 (5.06,20.36)	3.33 (1.23)
27	肝衰竭	8 (1.36)	8.25 (50.98)	8.31 (4.14,16.67)	3.04 (0.95)
28	人疱疹病毒6脑炎	7 (1.19)	432.45 (2824.91)	435.49 (202.12,938.34)	8.66 (6.63)
29	肠急性移植物抗宿主病	7 (1.19)	183.84 (1237.86)	185.12 (87.11,393.40)	7.48 (5.45)
30	克雷伯菌感染	7 (1.19)	37.40 (246.63)	37.66 (17.87,79.37)	5.22 (3.18)

使用免疫抑制疗法治疗 GVHD,则 CMV 感染的风险将进一步升高^[12]。有研究显示,使用来特莫韦可显著降低患者中度和重度慢性 GVHD 的 1 年累计发生率,原因可能是 CMV 的重新激活消除了环磷酰胺对慢性 GVHD 的预防作用,但使用来特莫韦也可恢复环磷酰胺对慢性 GVHD 的预防作用^[13]。另一项研究也表明,使用来特莫韦可降低慢性 GVHD 的发生率,但未显著降低Ⅲ-Ⅳ级急性 GVHD 的发生趋势^[14]。一项回顾性分析显示,来特莫韦预防的单倍体 allo-HSCT 后使用环磷酰胺患者的慢性 GVHD 的发生率明显升高,但急性 GVHD 发生率未升高,可能是因为来特莫韦预防 CMV 的情况下使用环磷酰胺的单倍体受者早期总淋巴细胞和 HLA-DR⁺ 激活的 T 细

表 6 来特莫韦 ADE 报告累及 SOC 的信号 ($n = 68$)
Tab. 6 SOC signals involved in the ADE reports related to letemovir ($n = 68$)

SOC	PT 数[个(%)]	PT (报告数)
感染及侵袭类疾病	21 (30.88)	病原体耐药*(37),感染性休克(15),EB 病毒血症(8),BK 病毒感染(8),毛霉菌病(8),菌血症(8),人疱疹病毒 6 脑炎(7),克雷伯菌感染(7),人疱疹病毒 6 型感染(6),脑脓肿(6),伤口感染(6),真菌感染(5),EB 病毒感染(4),支气管肺炎(4),细菌性脓毒症(3),腺病毒感染(3),真菌性肺炎(3),疱疹病毒感染(3),耶氏肺孢子虫肺炎(3),细菌性感染(3),难辨梭状芽孢杆菌感染(3)
血液及淋巴系统疾病	8 (11.76)	全血细胞减少症(21),血栓性微血管病(18),骨髓抑制(14),白细胞减少症(13),血细胞减少症(6),粒细胞缺乏症(5),淋巴细胞减少症(4),骨髓功能衰竭(4)
各类检查	8 (11.76)	药物水平升高*(15),免疫抑制剂水平升高*(12),药物水平降低*(11),转氨酶升高*(5),肝功能异常*(4),血葡萄糖异常(4),红细胞计数下降(4),免疫抑制剂水平降低(3)
免疫系统疾病	5 (7.35)	移植物抗宿主病(27),皮肤急性移植物抗宿主病(21),急性移植物抗宿主病(18),胃肠道内移植物抗宿主病(15),肠急性移植物抗宿主病(7)
代谢及营养类疾病	5 (7.35)	乳酸中毒(7),线粒体中毒(5),钙化防御(5),电解质失衡(4),低镁血症(3)
胃肠道系统疾病	4 (5.88)	胃肠道黏膜色素沉着(10),急性胰腺炎(8),口腔溃疡(5),腹膜出血(3)
全身性疾病及给药部位各种反应	4 (5.88)	耐药*(24),多器官功能不全综合征(21),全身性水肿*(9),黏膜炎症(6)
心脏器官疾病	3 (4.41)	急性心力衰竭(7),心脏毒性(3),心包积液(3)
肾脏及泌尿系统疾病	3 (4.41)	出血性膀胱炎(13),中毒性肾病(8),少尿(5)
呼吸系统、胸及纵膈疾病	3 (4.41)	急性呼吸窘迫综合征(19),呼吸窘迫(13),咯血(3)
各类神经系统疾病	2 (2.94)	脑病(6),意识状态改变(3)
眼器官疾病	1 (1.47)	视神经病(6)
肝胆系统疾病	1 (1.47)	肝衰竭(8)

胞水平增加^[15]。这些不同的结论还需更多的研究来证实,以明确其免疫学机制及与来特莫韦的相关性。

肾脏与泌尿系统疾病相关 ADE:虽来特莫韦与肾脏和泌尿系统疾病相关 ADE 在本研究中的报告数不多,且这些 ADE 信号均未在药品说明书中提及,但日本的一项来特莫韦上市后的调查报告显示,最常见的 ADE 为肾脏损害,研究者认为肾功能不全(9 例)、血肌酐升高(2 例)和急性肾损伤(1 例)与来特莫韦相关^[16]。2024 年,来特莫韦在日本上市后监测的最终结果得出了相似结论,肾脏与泌尿系统疾病相关 ADE 排第 2^[17]。但来特莫韦的一项Ⅱ期临床试验中,肾脏和泌尿系统疾病 ADE 的发生率为 26%,与安慰剂组的 18% 无显著差异;一项Ⅱ期双盲临床试验结果也表明,来特莫韦组

的肾脏和泌尿系统疾病ADE的发生率为9.7%,与安慰剂组的13.0%无显著差异^[7]。故肾脏和泌尿系统疾病的发生是否与应用来特莫韦有关还需进一步的临床研究证实。虽来特莫韦经肾脏的清除率很低,但在使用过程中仍应监测肾功能,警惕这些ADE的发生。

呼吸系统、胸及纵隔疾病相关ADE:本研究结果显示,急性呼吸窘迫综合征和呼吸窘迫有较强的PT信号和相对较多的报告数,这与一项Ⅲ期临床试验的结果相符^[7]。该研究中,虽来特莫韦组和安慰剂组的整体安全性相当,但来特莫韦组呼吸道相关疾病发生率略高于安慰剂组,包括咳嗽(14.2%比10.4%),呼吸困难(8.0%比3.1%),呼吸衰竭(1.1%比0.5%),咯血(1.3%比0),鼻充血(2.1%比0.5%)^[7]。研究发现,接受allo-HSCT后出现重症感染的患者可能会引发急性呼吸窘迫综合征,严重的还可出现呼吸衰竭,故其发生与来特莫韦的相关性仍需进一步评估。

胃肠道系统疾病相关ADE:本研究结果显示,信号强度排名前30的PT中有1个胃肠道系统疾病,即胃肠道黏膜色素沉着。胃肠道黏膜色素沉着的报告数(10份,1.70%)和信号强度($ROR = 624.02$, $PRR = 617.79$, $IC = 9.14$)均较大,提示其可能是来特莫韦的潜在ADE信号,但目前关于其临床表现、发生机制的研究较少,有待进一步研究。

代谢及营养类疾病相关ADE:在代谢及营养类疾病ADE中需重点关注钙化防御和线粒体中毒。钙化防御是一种罕见的严重血管钙化疾病,由于真皮和皮下脂肪组织的小动脉和毛细血管钙化导致皮肤缺血、坏死,典型表现为皮肤损伤和损伤部位剧烈疼痛,多发于终末期肾病患者,但肾功能正常的患者也有可能发病,其病死率高,现有资料显示与钙化防御密切相关的药物有华法林和维生素D类似物^[18]。但其是否与来特莫韦的应用有关还有待进一步研究。线粒体是细胞的能量代谢中心,参与体内广泛的生物化学途径,如细胞分化和凋亡、信号转导、细胞周期和细胞增殖的调节等。药物对线粒体的毒性作用通常发生在线粒体功能的各个环节,如抑制线粒体呼吸链酶活性、诱导线粒体氧化应激和氧化磷酸化解偶联等^[19]。非甾体抗炎药、抗逆转录病毒药、部分调脂药等的ADE已被证实可直接或间接地对线粒体产生毒性作用^[19]。本研究中还挖掘出了可能与线粒体毒性相关的乳酸酸中毒信号。有研究报告1例allo-HSCT患者出现进行性加重的乳酸酸中毒,怀疑与使用来特莫韦有关^[20]。虽尚无更多资料显示来特莫韦ADE与线粒体间的关联性,但临床应用中应特别关注,避免引起严重ADE。

耐药相关ADE:现有研究显示,来特莫韦仅对CMV

有活性^[21],故在使用来特莫韦期间应定期评估患者是否存在发生各种感染的风险,并检测是否存在活动或潜伏性感染,及时防控感染的发生。在Ⅱb期和Ⅲ期临床试验使用来特莫韦预防失败的患者中有4例患者发生了来特莫韦耐药相关抵抗的变异,进一步的研究显示与CMV的DNA端粒酶复合物中的pUL56区域的氨基酸替换有关,从而导致来特莫韦的敏感性降低^[6]。有研究者报道了1例使用来特莫韦治疗期间出现CMV血症复发的患者有pUL56 C325Y突变^[22]。体外试验还发现,pUL51和pUL89突变降低了CMV对来特莫韦的敏感性,但仍需临床研究进一步证实^[21]。已有研究表明,来特莫韦的耐药基因位点主要为pUL56,与更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸钠、西多福韦这些传统抗病毒药物的耐药基因位点不同,故来特莫韦与这些抗病毒药物不存在交叉耐药性^[6,21]。医师及药师在使用来特莫韦时,需密切关注耐药病毒变异的临床病毒学监测,警惕耐药导致预防和治疗失败。

相互作用相关ADE:来特莫韦是一种中度CYP3A和CYP2C8抑制剂,也是OATP1B1/3和P-糖蛋白抑制剂,同时还可能诱导CYP2C19和CYP2C9^[23]。前期研究表明,来特莫韦可与这些经肝药酶代谢的药物(如环孢素、伏立康唑、他克莫司、HMG-CoA还原酶抑制剂、咪达唑仑、胺碘酮等)发生有临床意义的相互作用^[6]。来特莫韦与可能存在相互作用的药物合用时,建议根据治疗药物浓度监测结果及时调整剂量,尽量避免因药物相互作用引起ADE或疗效降低。

其他相关ADE:本研究中检测到的阳性信号中,感染相关ADE可能是因接受allo-HSCT后免疫重建耗时较长、使用免疫抑制剂等,患者抵抗力下降,更易被各种微生物(包括细菌、病毒、真菌、寄生虫)感染。故这些感染信号很可能与疾病本身的进展有关。同时,本研究中还检测到血栓性微血管病、全血细胞减少症、骨髓抑制、血细胞减少症、粒细胞缺乏症等ADE信号,不排除与需接受allo-HSCT的再生障碍性贫血、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征等疾病本身有关,但仍需在临床使用过程中注意监测。

3.3 局限性

本研究的局限性:1)由于FAERS中的ADE报告为自发呈报,部分信息缺失,报告质量及完整性存在差异,对结果有一定影响;2)本研究中对ADE进行分析时未考虑合并用药情况,也未考虑用药时间与ADE发生的关系,故检测到的ADE是否由来特莫韦导致及用药多久会导致有待进一步研究证实;3)本研究中检测出的ADE风险信号仅表示来特莫韦和该ADE间存在统计学上的关联性,尚无法确定其实际的因果关系。

3.4 小结

本研究中通过FAERS挖掘并分析了来特莫韦上市后的ADE相关数据,除药品说明书提及的病原体耐药、全身性水肿等ADE外,还发现多个药品说明书未提及的ADE,包括胃肠道黏膜色素沉着、出血性膀胱炎、中毒性肾病、钙化防御、线粒体中毒等,为来特莫韦的安全用药提供了参考。建议医师在使用来特莫韦时应加强相关ADE的监测,以提高用药安全性。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(8): 617 – 623.
- [2] 李艳娇, 曲晓宇, 赵浩荻, 等. 抗巨细胞病毒感染新药 Letermovir 研究进展[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(11): 1304 – 1308.
- [3] 马瑞, 何云, 王慧芳, 等. 来特莫韦预防单倍体造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的临床分析[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(7): 826 – 832.
- [4] DERIGS P, RADUJKOVIC A, SCHUBERT ML, et al. Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single – center real – world data [J]. Ann Hematol, 2021, 100(8): 2087 – 2093.
- [5] YOSHIMURA H, SATAKE A, ISHII Y, et al. Real – world efficacy of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single – center retrospective analysis[J]. J Infect Chemother, 2022, 28(9): 1317 – 1323.
- [6] 谈志远, 陈 慧, 胡 凯, 等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染初级预防的药物研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(5): 580 – 583.
- [7] MARTY FM, LJUNGMAN P, CHEMALY RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic – Cell Transplantation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(25): 2433 – 2444.
- [8] 熊 瑞, 王 瑾, 杨 振, 等. 基于 FAERS 的阿伐曲泊帕不良事件信号挖掘与分析[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(4): 369 – 376.
- [9] 张 坤, 邓 燕, 欧阳冰, 等. 基于美国 FAERS 数据库的头孢曲松钠相关药品不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(11): 1389 – 1393.
- [10] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ) —— 急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(7): 529 – 536.
- [11] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组, 中国抗癌协会血液病转化委员会. 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 265 – 275.
- [12] WOLFE D, ZHAO Q, SIEGEL E, et al. Letermovir Prophylaxis and Cytomegalovirus Reactivation in Adult Hematopoietic Cell Transplant Recipients with and without Acute Graft Versus Host Disease[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(21): 5572.
- [13] LORENTINO F, XUE E, MASTAGLIO S, et al. Letermovir reduces chronic GVHD risk in calcineurin inhibitor – free GVHD prophylaxis after hematopoietic cell transplantation[J]. Blood Adv, 2022, 6(10): 3053 – 3057.
- [14] GABANTI E, BORSANI O, COLOMBO AA, et al. Human Cytomegalovirus – Specific T – Cell Reconstitution and Late – Onset Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients Following Letermovir Prophylaxis[J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(4): 211. e1 – 211. e9.
- [15] TERAU T, MATSUOKA KI, NARITA K, et al. Letermovir Administration to Prevent Cytomegalovirus Reactivation Is the Potential Risk of Chronic Graft – Versus – Host Disease in Patients Who Received Haploidentical Stem – Cell Transplantation with Post – Transplant Cyclophosphamide[J]. Front Oncol, 2021, 11: 666774.
- [16] HIRAISHI I, UENO R, WATANABE A, et al. Safety and Effectiveness of Letermovir in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Interim Report of Post – marketing Surveillance in Japan [J]. Clin Drug Investig, 2021, 41(12): 1075 – 1086.
- [17] FUKUDA M, HATTORI, OHKUBO R, et al. Real – World Safety and Effectiveness of Letermovir in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Final Results of Post – Marketing Surveillance in Japan [J]. Clin Drug Investig, 2024, 44(7): 527 – 540.
- [18] 肖雨洁, 王宁宁. 钙化防御病的研究进展及再生新疗法[J]. 临床皮肤科杂志, 2023, 52(9): 573 – 576.
- [19] 凌嘉伟, 丁嘉欣, 陈 曦, 等. 药源性线粒体毒性研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(9): 914 – 922.
- [20] MANCZAK B, VERDIER MC, DEWULF JP, et al. Lactic acidosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation potentially related to letermovir [J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(5): 1686 – 1689.
- [21] 王春娟, 孙 毅. 美国移植和细胞治疗学会系列指南 3: 造血干细胞移植后巨细胞病毒感染和巨细胞病毒病的防治策略[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 648 – 656.
- [22] PAOLUCCI S, CAMPANINI G, CASSANITI I, et al. Emergence of Letermovir – resistant HCMV UL56 mutant during rescue treatment in a liver transplant recipient with ganciclovir – resistant infection HCMV: a case report [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 994.
- [23] ROYSTON L, MASOURIDI – LEVRAT S, GOTTA V, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Orally Administered Letermovir Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(8): e0065722.

(收稿日期: 2024 – 09 – 26; 修回日期: 2025 – 08 – 15)