

塞瑞替尼不良反应信号挖掘与分析[△]

郑冬妮*, 周后凤#, 任常谕, 席田兰(成都市第五人民医院药剂科, 成都 611130)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)02-0236-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.02.19

摘要 目的:初步评价塞瑞替尼上市后的安全性,为临床合理用药提供参考。方法:采用报告比值比法(ROR)和比例报告比法(PRR)对美国FDA不良事件报告系统(FAERS)中2014年第2季度至2019年第3季度塞瑞替尼的不良反应(ADR)进行信号挖掘,收集主要累及系统ADR报告相关患者的性别、年龄、体质量、日剂量、用药疗程,利用SPSS 26.0软件对主要累及系统组的ADR例次与其他系统组进行 χ^2 检验。结果:共收集到塞瑞替尼为首要怀疑药物的ADR报告10 318份,挖掘出塞瑞替尼ADR信号236个;排除无效信号后,最终得到ADR信号187个,涉及16个系统。所得信号除药品说明书上提及的外,还包括各类神经系统疾病、血液与淋巴系统疾病、感染和传染性疾病等,如手-足-生殖器综合征、间变淋巴瘤激酶基因突变等。胃肠系统ADR报告最多(576份)。与其他系统ADR比较,患者的性别、年龄、体质量、日剂量、用药疗程对胃肠系统ADR的影响均有统计学意义($P<0.05$),其中使用塞瑞替尼后发生胃肠系统ADR的患者多为女性(59.9%)、年龄45岁及以上(70.3%)、体质量 ≤ 65 kg(68.1%)、日剂量451~750 mg/d(50.2%)、用药时长3个月以内(75.7%)。结论:45岁以上、体质量低于65 kg的女性患者使用塞瑞替尼后发生胃肠系统ADR的风险较高;此类ADR的发生还与日剂量有关且大多发生在3个月内,临床使用时应加强药学监护。

关键词 塞瑞替尼;信号挖掘;不良反应

ADR Signal Mining and Analysis of Adverse Drug Reaction of Ceritinib

ZHENG Dongni, ZHOU Houfeng, REN Changyu, XI Tianlan (Dept. of Pharmacy, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To initially evaluate the safety of ceritinib after it is marketed, and to provide reference for the rational use of drug. **METHODS** The report odd ratio method and proportional reporting ratio method were used to mine the signals of ceritinib-related adverse events from FDA adverse event reporting system (FAERS) during the second quarter of 2014 to the third quarter of 2019. The patients' gender, age, body weight, daily dose and course of treatment were collected. SPSS 26.0 software was used to test the number of ADR cases of this system group and other system groups by chi square test. **RESULTS:** A total of 10 318 ADR reports with ceritinib as the first suspicious drug were collected, and 236 ADR signals of ceritinib were excavated. After excluding the ineffective treatment, 187 ADR signals were obtained, involving 16 systems. In addition to those mentioned in the drug instructions, the signals also included various nervous disease, blood and lymph system disease, infections and infectious disease, etc., such as hand-foot-genital syndrome, mutation of anaplastic lymphoma kinase gene. Among them, the ADR reports of gastrointestinal diseases were the most (576 cases). Compared with ADR of other systems, gender, age, body weight, daily dose and treatment course had significant effects on ADR of gastrointestinal diseases ($P<0.05$). Most of the patient with gastrointestinal ADR after using ceritinib were female (59.9%), 45 years old and above (70.3%), body weight ≤ 65 kg (68.1%), daily dose 451-750 mg/d (50.2%), and medication duration less than 3 months (75.7%). **CONCLUSIONS:** The risk of gastrointestinal ADR in female patients over 45 years old and with body weight less than 65 kg after using ceritinib is relatively high. This kind of ADRs are also related to daily dose, and most of which occur within 3 months. Therefore, great importance should be attached to drug monitoring during clinical use.

KEYWORDS Ceritinib; Signal mining; ADR

癌症是全球重大死因之一,据世界卫生组织统计,2015年癌症导致了880万人死亡,其中肺癌就造成169万人死亡,占比达到了19.20%^[1]。肺癌主要分为非小细

胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),其中NSCLC占大多数^[2]。继克唑替尼之后,美国FDA于2014年4月批准了第2个间变性淋巴瘤激酶(ALK)靶向抑制剂——塞瑞替尼(Ceritinib)的上市申请;该药于2018年5月在我国获批上市,可用于经克唑替尼治疗后已进展或不能耐受的ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者^[3-4]。塞瑞替尼是能与三磷酸腺苷(ATP)竞争的ALK靶向抑

[△] 基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(No.19PJ018)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:028-82726075。E-mail:361197378@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:028-82726075。E-mail:510823751@qq.com

制剂,在临床前研究中表现出比克唑替尼更强的抗肿瘤活性^[5-6]。总的来讲,塞瑞替尼治疗NSCLC的有效性已得到了证实,但反观其临床应用的安全性评价仍需完善。目前,在国外已有部分关于塞瑞替尼不良反应(ADR)的报道,其中包括消化系统的胃肠道反应^[7]、心血管系统的QT间期延长^[8]和呼吸系统的肺毒性^[9-10]等,而国内针对该药的安全性评价主要以基于随机对照试验的荟萃分析为主,对于该药上市后的ADR则鲜有报道,故有必要展开更加全面的药物安全性监测与评价。本研究基于美国FDA不良事件报告系统(FAERS)中2014年第2季度至2019年第3季度的数据对塞瑞替尼的ADR信号进行挖掘,并评价危险因素(如患者年龄、性别、用药疗程、日剂量及体质量等)对目标ADR信号的影响,旨在为临床合理使用塞瑞替尼提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

FAERS为开放的数据库,共含7个子数据集,分别为DEMO、DRUG、REAC、OUTC、PRSR、THER、INDI。本研究纳入数据的时间范围为2014年第2季度至2019年第3季度,首先将各子数据集中的患者基本信息、ADR发生情况、ADR结局等内容导入并整合至同一Access数据库中,除去不确定、重复报告后,共筛选出22 974 741份报告进行信号挖掘。随后,检索药品名称“Ceritinib”“Zykadia”“LDK378”在ADR中为首要怀疑药物(Primary suspectdrug, PS)的报告,得到塞瑞替尼的ADR报告共10 318份。

1.2 信号检测方法

本研究利用数据挖掘技术(Data mining algorithm, DMA)以国内外广泛使用的比例失衡法对ADR信号进行挖掘^[11-12]。比例失衡法包括频率法和贝叶斯法,已有研究报道,与贝叶斯法比较,频率法发现的信号相对较多,计算简单且敏感性更强^[13-14],故本研究采用频率法。目前,荷兰药物警戒中心和法国数据库均采用报告比值比法(ROR)进行数据检测,英国处方事件监测数据库(PEM)采用比例报告比法(PRR)进行数据检测,两种方法均能估计相对危险度,并可减少由于对照组选择所带来的偏倚具有计算简单、计算结果一致性好^[15-16]等特点,且均属于频率法,二者的信号检测算法见表1。基于此,本研究拟采用ROR法和PRR法对塞瑞替尼的ADR信号进行挖掘,并将ADR报告数≥3例,ROR、PRR的95%置信区间(CI)下限>1确定为1个ADR信号^[13,17]。

1.3 国际医学用语词典(MedDRA)标准化查询

通过药事管理的MedDRA中的标准化查询(SMQ),采用首选术语(PT)和系统器官分类(SOC)对ROR法和PRR法筛选得到的塞瑞替尼ADR信号进行汇总,并结

表1 信号检测算法

Tab 1 The algorithm of signal detection

方法	计算公式	参数
ROR法	$ROR = (a/c)/(b/d) = ad/bc$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\% CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	a为目标药物的目标不良事件报告数 b为目标药物其他不良事件报告数 c为其他药物的目标不良事件报告数 d为其他药物其他不良事件报告数
PRR法	$PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}\right)}$ $95\% CI = e^{\ln PRR \pm 1.96 \left(\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}\right)}$	

合手动筛选的方式提高应用的效率和准确性。相关内容查询网址为<http://bioportal.bioontology.org/>、<https://www.meddra.org/>。

1.4 信号分析

结合本次统计分析结果,重点针对ADR报告数最多的累及系统展开分析。收集该系统ADR信号对应的患者资料,以其性别、年龄、体质量、日剂量、用药疗程等信息作为影响因素(删除信息不完整的报告),利用SPSS 26.0软件对该系统组ADR例次与其他系统组进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 信号检测结果

10 318份ADR报告中,经ROR法和PRR法共筛选得到塞瑞替尼ADR信号236个;排除无法判断的ADR信号(如产品质量问题等),最终得到ADR信号187个,累及16个系统,具体系统与信号分布情况详见表2,强度排序前50位的ADR信号详见表3。

由表2可见,各类神经系统疾病、血液与淋巴系统疾病、感染和传染性疾病、代谢及营养类疾病、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病均为塞瑞替尼药品说明书中不涉及的系统,而视觉障碍、低磷血症和体质量减轻是塞瑞替尼药品说明书提及而本研究并未挖掘到的ADR。另外,随着病情的发展,NSCLC患者会出现相应的呼吸道症状或胸痛、胸腔积液、纵膈淋巴结病等现象^[18],而在本研究也挖掘到了呼吸系统、胸及纵膈疾病的胸膜痛、胸膜炎、胸腔积液等多个ADR信号。因两者极易混淆,故在临床中需仔细鉴别是NSCLC的合并症,还是塞瑞替尼的ADR。

由表3可见,在信号排序前50位中,绝大部分为说明书中未提及的ADR,如手-足-生殖器综合征、间变性淋巴瘤激酶基因突变、腹壁静脉曲张等,在临床使用中需加以关注。

2.2 信号分析结果

纳入的187个ADR信号中,共有6 783个报告;排除掉不完整、失访的病例,共得到1 907个完整报告。其中,胃肠系统ADR报告数最多,共576份,故本研究重点

表2 塞瑞替尼的ADR信号MedDRA分类及分布

Tab 2 MedDRA classification and distribution of ADR signal of ceritinib

MedDRA分类	信号(例次)
胃肠系统疾病	腹壁静脉曲张(4)、排便困难(11)、腹部胀痛(4)、唾液变色(4)、胃肠道毒性(21)、梭菌性胃肠炎(3)、肠套叠(3)、食管出血(4)、阑尾炎(13)、肠穿孔(16)、腹泻*(552)、大肠穿孔(9)、肠脓肿(4)、打嗝(16)、呕吐*(299)、恶心*(484)、肠梗阻(12)、腹内出血(4)、胃肠实质肿瘤(4)、憩室(11)、小肠结肠炎(6)、腹痛*(126)、功能性胃肠紊乱(5)、食物中毒(5)、嘴唇破裂(4)、胃肠梗阻(3)、吞咽困难*(39)、胃肠疾病*(29)、食管念珠菌病(3)、胰腺炎*(18)、唾液分泌过多(5)、食管炎(5)、粪便异常(3)
各类检查	γ -谷氨酰转氨酶异常(14)、肾小球滤过率增加(11)、天冬氨酸转氨酶异常*(113)、丙氨酸转氨酶异常*(125)、淀粉酶升高(19)、 γ -谷氨酰转氨酶升高(44)、血碱性磷酸酶增加(44)、血肌酐升高*(92)、脂肪酶升高*(15)、心电图T波倒置(5)、C反应蛋白升高(45)、东部肿瘤协作组体能状态下降(3)、转氨酶升高*(30)、血红蛋白增加*(33)、肝酶升高(51)、低钠血症(41)、心电图QT间期延长*(25)、低钾血症(29)、白细胞计数升高(26)、葡萄糖耐量异常*(9)、血乳酸脱氢酶升高(9)、肾肌酐清除率降低(3)、中性粒细胞计数降低*(16)、血钾降低(12)、血白蛋白降低(4)、红细胞体积积分宽度增加(3)、血液检查异常(6)、肝功能检查指标异常*(20)、肾小球滤过率降低(5)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	胸膜痛(12)、支原体性肺炎(3)、纵隔淋巴结病(5)、细菌性肺炎(13)、干性啰音(4)、胸膜炎(11)、肺炎*(30)、胸腔积液(59)、感染性胸腔积液(3)、机化性肺炎(6)、支气管扩张(5)、胸痛*(77)、气胸(10)、脑膜炎(5)、呼吸道合胞体病毒支气管炎(4)、肺泡出血(4)、肺气肿(6)、间质性肺炎*(20)、非心源性胸痛*(3)、肺栓塞(31)、呼吸衰竭(24)、肺部感染(14)、肺部疾病*(83)、急性呼吸衰竭(7)、呼吸困难(127)
全身性疾病及给药部位各种反应	间变性淋巴瘤激酶基因突变(5)、伴随疾病恶化(29)、黏膜出血(4)、治疗部分应答者(8)、疾病进展(109)、全身状况恶化(84)、食欲下降*(200)、自主神经系统功能失调(4)、耐药(23)、体力状态下降(6)、胎儿死亡*(8)、细胞死亡(3)、活动减少(8)、死亡*(238)、自主神经系统障碍(10)、口渴*(8)、发热*(98)、多器官功能不全综合征(12)、治疗效果下降(18)、炎症(13)
各类神经系统疾病	高血糖高渗非酮症综合征(5)、血管源性脑水肿(3)、语言障碍(9)、下肢轻瘫(4)、脊髓压迫(7)、脑水肿(14)、细菌性脑膜炎(3)、中枢神经系统损伤(15)、意识状态改变(15)、部分性癫痫发作(5)、截瘫(3)、脑梗死(14)、癫痫(53)、运动障碍(11)、意识水平下降(11)、大脑疾病(4)、视野缺损(4)
肝胆系统疾病	获得性肝内胆管扩张(8)、胆汁瘤(5)、胆道病(8)、肝功能异常*(98)、胆管炎(20)、肝损伤(15)、肝脏疾病*(96)、肝脾肿大(4)、胆汁淤积(17)、急性肝炎(7)、急性肝衰竭(13)、肝细胞损伤(16)、胆囊炎(9)、静脉闭塞性肝病(4)、肝炎(11)、胆石病(14)、肝癌(3)、肝毒性*(17)、药物诱导的肝损伤(17)
血液与淋巴系统疾病	上腔静脉狭窄(4)、紫癜(5)、侧支循环(4)、脾梗死(4)、弥散性血管内凝血(12)、高敏性血管炎(5)、淋巴水肿(5)、急性冠脉综合征(5)、高敏性血管炎(5)
感染和传染性疾病	心脏瓣膜赘生物(3)、非典型分枝杆菌感染(4)、积脓(3)、心内膜炎(4)
心脏器官疾病	心包炎*(57)、心包积液*(66)、心包填塞(17)、窦性心动过缓(13)、心动过缓*(19)、心脏肥大(5)、室性期外收缩(4)、心力衰竭(21)、室上性心动过速(4)、房扑(4)
代谢及营养类疾病	食物渴求(4)、甲状腺肿(4)、脱水(54)、高尿酸血症(6)、高血糖症(46)、特鲁索征(4)
肾脏及泌尿系统疾病	肾脏疾病(34)、肾孟积水(4)、肾损害*(79)、肾梗死(4)
血液及淋巴系统疾病	淋巴结对*(11)、血小板增多症(6)、贫血*(8)
生殖系统及乳腺疾病	良性前列腺增生*(5)
精神类	精神病症状*(4)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	腱鞘炎(13)、骨骼损伤(10)、手-足-生殖器综合征(4)
皮肤及皮下组织类疾病	光敏性反应(19)、皮炎(4)、皮疹*(22)

注:*为塞瑞替尼药品说明书中已存在的ADR

Note: *is the existing ADR in the instructions of ceritinib

对塞瑞替尼相关的胃肠系统ADR进行分析。胃肠系统ADR与其他系统ADR影响因素比较结果见表4。

由表4可见,与其他系统ADR比较,患者的性别、年

表3 塞瑞替尼强度排序前50位的ADR信号

Tab 3 Top 50 ADR signal of ceritinib

信号名称	ROR(95%CI下限)	PRR(95%CI下限)
手-足-生殖器综合征	1 484.35(418.81)	1483.78(418.77)
葡萄糖耐量异常*	1 277.46(374.54)	1276.97(374.51)
间变性淋巴瘤激酶基因突变	927.81(326.80)	927.36(326.76)
腹壁静脉曲张	890.61(279.27)	890.27(279.26)
上腔静脉狭窄	809.65(257.76)	809.33(257.75)
胆汁瘤	278.34(109.83)	278.21(109.82)
获得性肝内胆管扩张	274.14(131.50)	273.93(131.47)
排便困难	196.07(105.82)	195.86(105.77)
γ -谷氨酰转氨酶异常	177.28(102.83)	177.04(102.77)
侧支循环	153.55(55.74)	153.49(55.74)
紫癜	144.59(58.51)	144.52(58.50)
肾小球滤过率增加	117.26(63.93)	117.14(63.90)
腹部脓肿	103.56(37.99)	103.52(37.99)
唾液变色	92.77(34.12)	92.74(34.11)
天冬氨酸转氨酶异常*	80.23(50.34)	80.01(50.23)
丙氨酸转氨酶异常*	58.08(37.26)	57.89(37.16)
特鲁索征	54.64(20.26)	54.62(20.26)
高血糖高渗非酮症综合征	53.27(21.94)	53.25(21.94)
心脏瓣膜赘生物	48.75(15.53)	48.74(15.53)
伴随疾病进展	43.39(25.56)	43.34(25.55)
梭菌性胃肠炎	41.74(13.32)	41.73(13.32)
血管源性脑水肿	41.23(13.16)	41.22(13.16)
胆道病	41.15(20.44)	41.12(20.44)
心包炎*	40.88(31.44)	40.66(31.31)
胃肠道毒性	32.48(21.10)	32.41(21.08)
腱鞘炎	31.52(18.23)	31.48(18.22)
胸膜痛	30.38(17.18)	30.35(17.18)
淀粉酶升高	25.02(15.91)	24.98(15.90)
非典型分枝杆菌感染	23.19(8.66)	23.18(8.66)
支原体性肺炎	22.87(7.33)	22.87(7.33)
黏膜出血	20.76(7.75)	20.75(7.75)
肝损伤	20.55(12.35)	13.92(11.40)
心包填塞	20.23(12.55)	20.20(12.54)
胆管炎	20.18(12.99)	20.14(12.97)
肠套叠	19.82(6.36)	19.81(6.36)
骨骼损伤	19.02(10.21)	19.01(10.20)
语言障碍	18.36(9.52)	18.34(9.52)
肾梗死	18.32(6.85)	18.32(6.85)
伴随疾病恶化	17.67(12.26)	17.63(12.24)
东部肿瘤协作组体能状态下降	17.58(5.64)	17.57(5.64)
心包积液*	17.53(13.75)	17.43(13.69)
肝功能异常*	17.48(14.32)	17.33(14.22)
纵隔淋巴结病	17.10(7.09)	17.09(7.09)
皮疹*	16.31(7.20)	15.90(7.21)
食管出血	16.19(6.05)	16.19(6.05)
心电图T波倒置	15.57(6.46)	15.56(6.46)
干性啰音	14.70(5.50)	14.69(5.50)
肝脏疾病	14.04(11.47)	11.79(4.41)
脾梗死	13.76(5.15)	13.76(5.15)
皮炎	13.19(4.94)	13.19(4.94)

注:*为塞瑞替尼药品说明书中已存在的ADR

Note: *is the existing ADR in the instructions of ceritinib

龄、体质量、日剂量、用药疗程对胃肠系统ADR的影响均有统计学意义($P < 0.05$)。分析胃肠系统ADR的影响因素构成比结果显示,使用塞瑞替尼后发生胃肠系统

ADR 的患者多为女性(59.9%)、年龄 45 岁及以上(70.3%)、体质量≤65 kg(68.1%)、日剂量 451~750 mg/d(50.2%)、用药时长 3 个月以内(75.7%)。

表 4 胃肠系统疾病 ADR 与其他 ADR 影响因素比较结果

Tab 4 Comparison results of influential factors between gastrointestinal ADRs and other ADRs

项目	影响因素	例次(发生率,%)		χ^2	P
		胃肠系统ADR	其他系统ADR		
性别	男	231(40.1)	617(46.4)	6.363	0.012
	女	345(59.9)	714(53.6)		
年龄,岁	1~14	4(0.7)	76(5.7)	187.920	<0.001
	15~44	167(29.0)	249(18.7)		
	45~64	325(56.4)	450(33.8)		
	≥65	80(13.9)	556(41.8)		
体质量,kg	10~65	391(68.1)	867(65.1)	50.726	<0.001
	66~99	124(21.5)	418(31.4)		
	≥100	61(10.4)	46(3.5)		
	≥100	61(10.4)	46(3.5)		
日剂量,mg/d	≤150	124(21.5)	330(24.8)	18.991	0.001
	151~300	36(6.3)	108(8.1)		
	301~450	100(17.3)	232(17.4)		
	451~750	289(50.2)	548(41.2)		
	>750	27(4.7)	113(8.5)		
	>750	27(4.7)	113(8.5)		
用药疗程	≤7 d	151(26.2)	255(19.2)	41.741	<0.001
	≥8 d,且<1个月	145(25.2)	487(36.6)		
	≥1个月,且<3个月	140(24.3)	373(28.0)		
	≥3个月,且<6个月	68(11.8)	112(8.4)		
	≥6个月	72(12.5)	104(7.8)		

3 讨论

根据药品说明书及塞瑞替尼临床系列研究(ASCEND)提示,塞瑞替尼最常见 ADR(发生率>40%)为腹泻(80%~87%)、恶心(69%~83%)、呕吐(61%~66%)^[19],本研究通过对 FAERS 数据库中塞瑞替尼上市后 ADR 信号进行挖掘与分析,再次验证了塞瑞替尼的 ADR 主要表现为胃肠系统反应,与文献报道^[20-21]一致。关于塞瑞替尼引起胃肠系统 ADR 的机制尚不明确,《肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识》将口服药物分为中-高度致吐风险(≥30%)和低度-轻微致吐风险(<30%),而塞瑞替尼属于中-高度致吐风险一类^[22]。

本研究发现,胃肠系统 ADR 主要发生在用药后 3 个月内(75.7%),而用药超过 3 个月者发生胃肠系统 ADR 的风险降低,考虑可能与随着用药时间延长患者耐受性增加有关。胃肠系统 ADR 与剂量具有相关性,以药品说明书中常规剂量 450 mg 为界,随塞瑞替尼剂量增加,ADR 发生率增加。当日剂量≤450 mg/d 时,胃肠系统 ADR 的发生率为 45.1%;当日剂量超过 450 mg/d 时,胃肠系统的发生率 ADR 为 54.9%。有一项随机开放临床试验表明,塞瑞替尼 750 mg/d 与随餐服用 450 mg/d 等效,而且低剂量胃肠道毒性更低,故推荐临床给药方案为每日 450 mg 与食物同服;此外,其药品说明书指出,对

于耐受性较差的患者,可以每日随餐服用 150 mg^[23]。本研究结果显示,患者的性别、年龄、体质量是塞瑞替尼引发胃肠系统 ADR 的显著影响因素,胃肠系统 ADR 大多发生于 45 岁及以上、体质量低于 65 kg 的女性,其可能与近年来女性肺癌患者增多,并且多发于中老年时期有关^[24],还可能与原发病引起机体消耗增加,从而导致体质量减轻有关^[25]。因此,笔者建议中老年女性患者,尤其体型偏瘦者,在接受塞瑞替尼治疗时应更关注胃肠系统 ADR 的发生情况,当采取最佳的止吐止泻治疗后仍然出现难以忍受的恶心、呕吐或腹泻时,应暂停给药,直到上述症状消失,再以每日 150 mg 的剂量缓慢恢复^[26]。

本研究对塞瑞替尼上市后 ADR 信号进行了挖掘与分析,发现 45 岁以上、体质量低于 65 kg 的女性患者使用塞瑞替尼后发生胃肠系统 ADR 的风险较高;同时,此类 ADR 的发生还与日剂量有关且大多发生在用药后 3 个月内,临床使用时应加强药学监护。但由于 FAERS 的局限性,存在漏报、患者基本信息缺失、无法估计 ADR 发生率等情况,且未考虑疾病本身及联合用药对 ADR 的影响,故结果可能存在一定偏倚;此外,塞瑞替尼在国内上市时间较短,其安全性尚需要进一步监测和评价。

参考文献

- [1] WHO. Early cancer diagnosis saves lives, cuts treatment costs[EB/OL]. [2007-02-03]. <https://www.who.int/news/item/03-02-2017-early-cancer-diagnosis-saves-lives-cuts-treatment-costs>.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOER JOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] HERBST RS, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454.
- [4] DHILLON S, CLARK M. Ceritinib: first global approval[J]. Drugs, 2014, 74(11): 1285-1291.
- [5] SHAW AT, KIM DW, MEHRA R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(21): 1963-1971.
- [6] MARSILJE TH, PEI W, CHEN B, et al. Synthesis, structure-activity relationships and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase(ALK) inhibitor LDK378 currently in phase 1 and 2 clinical trials[J]. J Med Chem, 2013, 56(14): 5675-5690.
- [7] SCHAEFER ES, CHRISTINA B. Proactive management strategies for potential gastrointestinal adverse reactions with ceritinib in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Manag Res, 2016.

DOI:10.2147/CMAR.S96471.

- [8] SHAH RR, MORGANROTH J. Update on cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on qt interval, left ventricular dysfunction and overall risk/benefit[J]. *Drug Safety*, 2015, 38(8):693-710.
- [9] KOSHIKAWA K, TERADA J, ABE MJ, et al. Clinical characteristics and risk factors of drug induced lung injury by ALK tyrosine kinase inhibitors: a single center retrospective analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11 (6) : 1495-1502.
- [10] SUH CH, KIM KW, PYO J, et al. The incidence of ALK inhibitor-related pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2019. DOI: 10.116/J.Lungcan.2019.04.015.
- [11] RENG T, WANG SF, HOU YF, et al. Common signal detection methods of adverse drug reaction[J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2011, 8(5):294-298.
- [12] WANG C, GUO XJ, XU JF, et al. Exploration of the association rules mining technique for the signal detection of adverse drug events in spontaneous reporting systems[J]. *PLoS One*, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0040561.
- [13] 代菲, 陈盛新, 舒丽芯, 等. 5种信号挖掘方法在药物不良反应检测中的分析和应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(20):83-86.
- [14] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. *安徽医药*, 2015, 19(7): 1233-1236.
- [15] OOBAN, KUBOTA K. Selected control events and reporting odds ratio in signal detection methodology[J]. *Pharmacoeconom Drug Saf*, 2010, 19(11):1159-1165.
- [16] 江静, 侯永芳, 刘秀娟, 等. 药品不良反应信号检测方法概述[J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(2):78-80.
- [17] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6): 412-416.
- [18] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南: 2018版[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12): 935-964.
- [19] 邹子元, 郭文杰, 张小利, 等. 色瑞替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌的研究概况[J]. *中国药房*, 2018, 29(3):424-428.
- [20] METRO G, TAZZA M, MATOCCI R, et al. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on crizotinib[J]. *Lung Cancer*, 2017, 106(1):58-66.
- [21] SORIA JC, TAN DSW, 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.
- [22] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识: 2019年版[J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(11):16-26.
- [23] CHO BC, KIM DW, BEARZ A, et al. ASCEND-8: a randomized phase I study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(9):1357-1367.
- [24] SHI JF, WANG L, WU N, et al. Clinical characteristics and medical service utilization of lung cancer in China, 2005-2014: overall design and results from a multicenter retrospective epidemiologic survey[J]. *Lung Cancer*, 2019. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.11.031.
- [25] 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会. 肿瘤恶液质营养治疗指南[J/OL]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2015, 2(3):33-37.
- [26] 李文瀚, 杜小莉. 新一代抗非小细胞肺癌药物塞瑞替尼[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(23):2641-2644.

(收稿日期:2020-10-16 修回日期:2020-11-20)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅