

基于FAERS数据库对尼洛替尼 ADE 信号的挖掘与分析^Δ

苏 辉*,蒋婷婷,张 妮,李艳平,蔡永青,彭 丹,刘 耀[#](陆军特色医学中心药剂科,重庆 400042)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)21-2625-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.21.10



摘要 目的 为临床安全使用尼洛替尼提供参考。方法 从美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库提取2007年第1季度至2022年第4季度尼洛替尼的药品不良事件(ADE)报告,使用比例失衡测量法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法挖掘潜在的ADE信号,同时与药品说明书和相关个案文献进行比对,并结合欧洲药品管理局制定的指定医疗事件(DME)清单来筛选和分析。结果 获得以尼洛替尼为首要怀疑药物的ADE报告23 332份,检出阳性信号359个,共涉及24个系统器官分类(SOC),主要为各类检查、心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病等;椎动脉狭窄、冠状动脉狭窄、动脉性疾病、肝脏感染及第二种原发性恶性肿瘤等ADE未在其药品说明书中提及。检出了7个DME,其中骨髓功能衰竭、肺动脉高压及耳聋未在其药品说明书中提及。结论 所挖掘出的常见ADE信号与尼洛替尼的药品说明书一致;临床使用中应特别关注骨髓功能衰竭、肺动脉高压及耳聋等其药品说明书中未提及的DME,并密切监测患者心脏功能和血糖、血脂指标,以降低用药风险。**关键词** 美国FDA不良事件报告系统数据库;尼洛替尼;药品不良事件;信号挖掘;比例失衡测量法;指定医疗事件

Mining and analysis of adverse drug events signals of nilotinib based on FDA adverse event database

SU Hui, JIANG Tingting, ZHANG Ni, LI Yanping, CAI Yongqing, PENG Dan, LIU Yao (Dept. of Pharmacy, Army Medical Center of the PLA, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide a reference for safe drug use in clinic. **METHODS** ADE reports related to nilotinib from the first quarter of 2007 to the fourth quarter of 2022 were collected from the US FDA adverse event reporting system database. The reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) of disproportionality measures were used to mine potential ADE signals, which were compared with drug instruction and related case report, and were screened and analyzed according to the designated medical events (DME) list formulated by the European Medicines Agency. **RESULTS** Totally 23 332 cases of ADE with nilotinib as the primary suspected drug were reported. A total of 359 positive signals were obtained, involving 24 system organ classes (SOC), mainly concentrated in various examinations, heart organ diseases, vascular and lymphatic diseases, all kinds of nervous system diseases, etc. Among them, ADEs such as vertebral artery stenosis, coronary artery stenosis, arterial disease, liver infection and the second primary malignant tumor were not mentioned in the instructions. Seven DMEs were detected, of which bone marrow failure, pulmonary hypertension and deafness were not mentioned in the drug instruction. **CONCLUSIONS** The common ADE signals of nilotinib excavated in this study are consistent with the instructions. In clinical use, special attention should be paid to DME not mentioned in the instructions such as bone marrow failure, pulmonary hypertension and deafness; cardiac function, blood glucose and blood lipid indexes should be monitored closely.

KEYWORDS US FDA adverse event reporting system database; nilotinib; adverse drug event; signal mining; disproportionality measures; designated medical events

慢性髓细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是一类因骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤^[1-2]。据报道,该病的全球年发病率为(1.6~2.0)/10

万;我国年发病率为(3.9~5.5)/10万,约占成人白血病病例的15%^[1-2]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)能特异性阻断人酪氨酸蛋白激酶ABL1与腺苷三磷酸结合,降低ABL1的活性,抑制细胞增殖^[3]。其中,第一代TKI伊马替尼可使CML患者的10年生存率达85%~90%,但约30%的患者会产生耐药或不耐受^[3]。尼洛替尼作为第二代TKI,于2007年获美国FDA批准上市,2009年在我国上市,主要用于治疗耐药或不能耐受的慢性期或加速期的CML患者^[4-5]。随着尼洛替

^Δ 基金项目 重庆市技术创新与应用发展专项重点项目(No. CSTC2021jsex-gksb-N0013);重庆市临床药学重点专科建设项目(No. 渝卫办发[2020]68号);2021年重庆市中青年医学高端人才项目

* 第一作者 工程师,硕士。研究方向:合理用药。E-mail: 297152464@qq.com

[#] 通信作者 副主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:药事管理、合理用药。E-mail: swhliuyao@163.com

尼在临床的广泛应用,陆续有药物不良事件(adverse drug events, ADE)的个案和临床观察性研究被报道^[6],但缺乏系统、全面的基于真实世界的ADE评估。

美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库是全球最大的ADE数据库,收录上市药品和生物制品的ADE。美国FDA、各国卫生监督与管理部、临床专家和制药商通过挖掘并分析美国FAERS数据库的相关数据以识别潜在的ADE^[7]。欧洲药品管理局制定并使用指定医疗事件(designated medical event, DME)清单来重点关注可疑ADE,用于识别和筛选与多个药理学或治疗类药物相关的严重医学事件^[8]。本研究基于FAERS数据库挖掘并分析尼洛替尼的ADE数据,并分析该药的DME,以期为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源、提取与处理

本研究数据来源于FAERS数据库,该数据库中的药品ADE信息由患者或卫生健康系统人员自主上报,每季度更新1次。每季度FAERS数据的ASC II文件包含7个数据表,分别是患者人口统计和管理信息(DEMO)、药物信息(DRUG)、不良事件(REAC)、患者结果(OUTC)、报告来源(RPSR)、药物治疗开始和结束事件(THER)、使用/诊断适应证(INDI)。此外,2019年第一季度新增了DELETED数据表,用于记录已撤销的病例数据^[9]。

本研究提取了2007年第1季度至2022年第4季度共64个季度的ADE数据,将DEMO、DRUG、REAC、OUTC及DELETED数据表中的数据全部导入MySQL软件(8.0.28),并根据DEMO数据表对患者信息进行去重,通过对数据表的primary ID字段建立映射关系后进行数据清洗和筛选;限定“drug name”为“NLOTINIB”“TASIGNA”“AMN 107”“AMN-107”,“role_cod”为“PS”(首要怀疑,primary suspicion)进行检索;采用国际人用药品注册技术协调会发布的《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)的系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred terms, PT)对ADE进行标准化和汉化。

1.2 信号检测与分析

目前常用的ADE分析方法是比例失衡测量法^[8]。本研究采用比例失衡测量法中的报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)法进行信号挖掘。2种方法均基于比例失衡测量法四格表^[8-9]的计算公式得到ROR值及其95%置信区间(confidence interval, CI)下限、PRR值及 χ^2

值,再通过设定的阈值筛选出阳性信号。同时,本研究对所挖掘到的信号均与尼洛替尼的药品说明书及相关个案文献进行了比对分析。

欧盟于2016年发布了DME清单,包括骨髓功能衰竭、胰腺炎和肺动脉高压等62个PT信号^[10]。为避免遗漏与用药有关的严重特异性医疗事件,本研究基于DME清单对尼洛替尼的ADE进行筛选和分析。

2 结果

2.1 ADE报告的基本情况

2007年第1季度至2022年第4季度,FAERS数据库共收到ADE报告15 328 591份,其中以尼洛替尼为PS药物的ADE报告共23 332份。自2007年上市后,尼洛替尼的ADE报告数总体呈上升趋势,其中2021年上报数量最多(9 356份),详见图1。

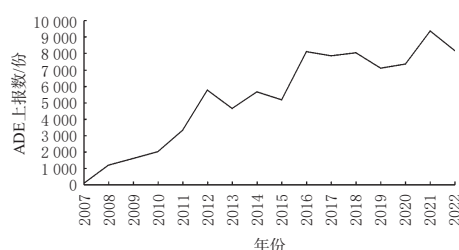


图1 尼洛替尼ADE报告数的年度分布

23 332份ADE报告中,男性(11 285份,48.37%)略多于女性(10 177份,43.62%);年龄信息完整的病例占比为25.46%,主要集中在45岁及以上(4 656份,19.96%),与相关报道的结果一致^[1];ADE上报最多的国家是美国(8 445份,36.19%);报告者多为消费者(9 382份,40.21%);给药途径主要为口服(15 081份,64.64%)。按照美国FDA对严重不良事件(serious adverse event, SAE)的定义——导致死亡、住院、残疾或永久性损害,可能危及生命,可能造成先天性畸形或先天缺陷的,需要医疗或手术干预以防止永久性损害,可能危及患者和(或)需要医疗或手术干预的ADE^[11],在尼洛替尼的ADE报告中,SAE有8 198例(35.14%)。详情见表1。

2.2 ADE累及SOC分析结果

采用MedDRA 25.0对所收集的ADE进行汉化并通过术语多级结构映射将其归类到SOC,删除产品问题、社会环境、各种手术及医疗操作等与药物治疗无关或适应证相关的信号后,获得359个阳性信号,共涉及23 270例ADE报告、24个SOC。阳性信号个数排前5位的SOC分别是各类检查(60个,16.71%)、心脏器官疾病(54个,15.04%)、血管与淋巴管类疾病(34个,9.47%)、各类神经系统疾病(34个,9.47%)、胃肠系统疾病(20个,5.57%)。其中,各类检查对应的累计ADE报告数最多,为4 149例。详情见表2。

表1 尼洛替尼相关ADE报告基本信息

项目	类别	报告数/份	构成比/%	
性别	男	11 285	48.37	
	女	10 177	43.62	
年龄	未知	1 870	8.01	
	≤17岁	59	0.25	
	18~44岁	1 226	5.25	
	45~64岁	2 370	10.16	
	≥65岁	2 286	9.80	
上报国家	未知	17 391	74.54	
	美国	8 445	36.19	
	日本	1 964	8.42	
	德国	876	3.75	
	印度	756	3.24	
	法国	567	2.43	
	中国	565	2.42	
	意大利	395	1.69	
	其他	9 764	41.85	
	报告者	消费者	9 382	40.21
医师		7 686	32.94	
其他卫生专业人员		3 788	16.24	
药剂师		1 320	5.66	
律师		274	1.17	
其他		882	3.78	
给药途径		口服	15 081	64.64
		经胎盘	37	0.16
		皮下注射	6	0.03
		经眼部	6	0.03
	吸入	4	0.02	
临床结局	其他	8 198	35.13	
	死亡	3 807	16.32	
	住院或住院时间延长	3 771	16.16	
	危及生命	349	1.50	
	致畸	255	1.09	
	先天异常	16	0.07	
	其他	15 134	64.86	

2.3 ADE信号及DME分析结果

2.3.1 发生频次排前30位的ADE信号

对359个ADE信号中发生频次排前30位的PT进行分析,详见表3。由表3可知,发生频次较高的PT如血小板计数降低(ROR为4.73,PRR为4.69)、血红蛋白降低(ROR为3.25,PRR为3.24)、白细胞计数降低(ROR为2.21,PRR为2.21)、脂肪酶升高(ROR为23.35,PRR为23.29)、心电图QT间期延长(ROR为13.83,PRR为13.73)、心肌梗死(ROR为3.01,PRR为3.00)、心绞痛(ROR为8.87,PRR为8.84)、动脉粥样硬化(ROR为36.86,PRR为36.67)及外周动脉闭塞性疾病(ROR为60.78,PRR为60.54)等,均与尼洛替尼的说明书一致;但有3个PT(损伤、第二种原发恶性肿瘤、外周血管疾病)未在其药品说明书中提及。

2.3.2 信号强度排前30位的ADE信号

ROR法和PRR法筛选结果的一致性较高,本研究以ROR法来分析ADE信号强度排前30位的PT,详见表4。由表4可知,信号强度较高的PT如外周动脉狭窄

表2 基于SOC的尼洛替尼ADE分布

SOC	信号数/个	信号数占比/%	累计ADE报告数/例	累计ADE报告数占比/%
各类检查	60	16.71	4 149	17.83
心脏器官疾病	54	15.04	3 353	14.41
血管与淋巴管类疾病	34	9.47	1 855	7.97
各类神经系统疾病	34	9.47	1 384	5.95
胃肠道系统疾病	20	5.57	734	3.15
血液及淋巴系统疾病	18	5.01	1 701	7.31
感染及侵袭类疾病	16	4.46	258	1.11
良性、恶性及性质不明的肿瘤	15	4.18	428	1.84
代谢及营养类疾病	14	3.90	911	3.91
皮肤及皮下组织类疾病	13	3.62	1 566	6.73
生殖系统及乳腺疾病	13	3.62	103	0.44
呼吸系统、胸及纵隔疾病	12	3.34	825	3.55
肝胆系统疾病	10	2.79	543	2.33
全身性疾病及给药部位各种反应	8	2.23	3 386	14.55
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	8	2.23	961	4.13
眼脏器官疾病	8	2.23	72	0.31
内分泌系统疾病	4	1.11	133	0.57
肾脏及泌尿系统疾病	4	1.11	67	0.29
各类损伤、中毒及操作并发症	3	0.84	434	1.87
耳及迷路类疾病	3	0.84	200	0.86
精神病类	3	0.84	96	0.41
免疫系统疾病	2	0.56	76	0.33
各种先天性家族性遗传性疾病	2	0.56	17	0.07
妊娠期、产褥期及围产期状况	1	0.28	13	0.06

表3 尼洛替尼ADE信号发生频次排前30位的PT

SOC	PT	报告数/例	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡	2 747	2.37(2.28,2.46)	2.32(2 091.55)
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹	1 315	2.30(2.18,2.43)	2.28(948.19)
心脏器官疾病	心肌梗死	745	3.01(2.80,3.24)	3.00(987.62)
各类检查	血小板计数降低	685	4.73(4.38,5.10)	4.69(1 975.32)
各类检查	心电图QT间期延长	666	13.83(12.80,14.94)	13.73(7 667.42)
血液及淋巴系统疾病	贫血	619	2.27(2.09,2.45)	2.26(432.82)
全身性疾病及给药部位各种反应	胸痛	573	2.23(2.06,2.43)	2.23(386.35)
各类神经系统疾病	脑血管意外	512	2.21(2.03,2.42)	2.21(337.20)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	胸腔积液	505	5.94(5.44,6.49)	5.91(2 040.96)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌痛	486	2.07(1.89,2.26)	2.06(264.58)
各类检查	血红蛋白降低	467	3.25(2.97,3.56)	3.24(718.65)
血液及淋巴系统疾病	血小板减少症	464	3.12(2.85,3.42)	3.11(662.63)
血管与淋巴管类疾病	动脉粥样硬化	450	36.86(33.49,40.56)	36.67(14 616.51)
各类损伤、中毒及操作并发症	损伤 ^a	420	3.97(3.44,4.17)	3.77(851.76)
胃肠道系统疾病	胰腺炎	367	4.96(4.48,5.50)	4.95(1 146.26)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骨痛	365	4.64(3.92,4.82)	4.33(928.11)
血管与淋巴管类疾病	外周动脉闭塞性疾病	343	60.78(54.35,67.97)	60.54(18 048.27)
心脏器官疾病	心绞痛	341	8.87(7.97,9.88)	8.84(2 334.41)
各类检查	白细胞计数降低	332	2.21(1.99,2.47)	2.21(219.37)
各类检查	血胆红素升高	317	8.91(7.97,9.96)	8.88(2 181.00)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	第二种原发恶性肿瘤 ^a	309	26.52(23.66,29.74)	26.43(7 206.34)
心脏器官疾病	冠状动脉疾病	303	7.04(6.28,7.89)	7.02(1 544.16)
心脏器官疾病	房颤	300	2.21(1.97,2.48)	2.21(197.55)
代谢及营养类疾病	糖尿病	269	2.41(2.14,2.72)	2.41(220.25)
各类检查	脂肪酶升高	238	23.35(20.51,26.59)	23.29(4 866.25)
血液及淋巴系统疾病	全血细胞减少症	237	3.23(2.84,3.67)	3.22(360.73)
心脏器官疾病	急性心肌梗死	230	5.63(4.94,6.41)	5.62(864.69)
血管与淋巴管类疾病	外周血管疾病 ^a	184	25.00(21.56,28.99)	24.95(4 042.59)
代谢及营养类疾病	高血糖症	178	3.49(3.01,4.04)	3.48(313.37)
代谢及营养类疾病	液体潴留	161	2.18(1.87,2.55)	2.18(102.72)

a: 未在药品说明书中提及。

[ROR为87.83,95%CI(66.21,116.52)]、外周动脉闭塞性疾病[ROR为60.78,95%CI(54.35,67.97)]、动脉粥样硬化[ROR为36.86,95%CI(33.49,40.56)]、胰酶升高[ROR为14.41,95%CI(9.83,21.11)]及脂肪酶升高[ROR为23.35,95%CI(20.51,26.59)]均与尼洛替尼的说明书一致;但是,椎动脉狭窄[ROR为61.86,95%CI(34.03,112.44)]、大脑动脉狭窄[ROR为37.66,95%CI(24.19,58.62)]、椎动脉闭塞[ROR为35.98,95%CI(18.97,68.26)]、颈动脉狭窄[ROR为27.75,95%CI(23.01,33.48)]、外周血管疾病[ROR为25.00,95%CI(21.56,28.99)]、冠状动脉狭窄[ROR为19.08,95%CI(15.77,23.08)]、全血细胞计数增多[ROR为14.88,95%CI(9.83,22.51)]等均未在其说明书中出现。

表4 尼洛替尼ADE信号强度排名前30位的PT

SOC	PT	报告数/例	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
血管与淋巴管类疾病	外周动脉狭窄	56	87.83(66.21,116.52)	87.77(4128.03)
血管与淋巴管类疾病	间歇性跛行	151	75.99(64.08,90.12)	75.86(9772.17)
各类神经系统疾病	椎动脉狭窄 ^a	12	61.86(34.03,112.44)	61.85(644.09)
血管与淋巴管类疾病	外周动脉闭塞性疾病	343	60.78(54.35,67.97)	60.54(18048.27)
胃肠系统疾病	胰腺毒性	6	52.73(22.80,121.97)	52.73(277.20)
各类神经系统疾病	大脑动脉狭窄 ^a	21	37.66(24.19,58.62)	37.65(700.02)
血管与淋巴管类疾病	动脉粥样硬化	450	36.86(33.49,40.56)	36.67(14616.51)
各类神经系统疾病	椎动脉闭塞 ^a	10	35.98(18.97,68.26)	65.98(318.65)
感染及侵袭类疾病	肝脏感染 ^a	55	33.87(25.79,44.48)	33.85(1649.21)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	中枢神经系统白血病 ^a	11	28.49(15.53,52.25)	28.49(277.01)
各类神经系统疾病	颈动脉狭窄 ^a	115	27.75(23.01,33.48)	27.72(2816.25)
血管与淋巴管类疾病	动脉狭窄 ^a	32	27.32(19.15,38.98)	27.31(771.91)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	绿色瘤 ^a	16	26.98(16.33,44.57)	26.97(380.96)
皮肤及皮下组织类疾病	缺血性皮肤溃疡	3	26.80(8.41,85.46)	26.80(70.97)
良性、恶性及性质不明的肿瘤	第二种原发恶性肿瘤 ^a	309	26.52(23.66,29.74)	26.43(7206.34)
血管与淋巴管类疾病	外周动脉闭塞	47	26.01(19.41,34.86)	26.00(1077.57)
血管与淋巴管类疾病	外周血管疾病 ^a	184	25.00(21.56,28.99)	24.95(4042.59)
血管与淋巴管类疾病	动脉性疾病 ^a	63	24.10(18.73,31.03)	24.09(1334.22)
血管与淋巴管类疾病	血管狭窄 ^a	11	23.78(13.00,43.50)	23.78(229.81)
各类检查	脂肪酶升高	238	23.35(20.51,26.59)	23.29(4866.25)
心脏器官疾病	左心房扩大 ^a	13	21.38(12.28,37.22)	21.38(242.81)
感染及侵袭类疾病	伤寒 ^a	9	20.89(10.73,40.65)	20.88(164.00)
血管与淋巴管类疾病	闭塞性血栓性血管炎	3	19.38(6.12,61.31)	19.38(50.46)
心脏器官疾病	冠状动脉狭窄 ^a	110	19.08(15.77,23.08)	19.06(1817.63)
感染及侵袭类疾病	基孔肯雅病毒感染 ^a	17	18.49(11.40,29.98)	18.48(271.78)
各类检查	血清非结合胆红素升高	15	16.93(10.13,28.31)	16.93(217.92)
血管与淋巴管类疾病	动脉炎 ^a	13	15.56(8.96,27.00)	15.55(172.06)
生殖系统及乳腺疾病	乳头肿胀	5	15.23(6.26,37.05)	15.23(64.63)
各类检查	全血细胞计数增多 ^a	23	14.88(9.83,22.51)	14.87(289.58)
各类检查	胰酶升高	27	14.41(9.83,21.11)	14.40(327.90)

a: 未在药品说明书中提及。

2.3.3 DME分析结果

本研究将筛选出的359个阳性信号与DME清单比对,共检出7个DME,详见表5。由表5可知,水肿性胰腺炎、胰腺炎、全血细胞减少症的信号值较高,均与尼洛替尼的说明书一致;但是,骨髓功能衰竭、肺动脉高压、耳聋未在其药品说明书中提及。

表5 按DME清单检出的尼洛替尼ADE信号

DME	报告数/例	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
水肿性胰腺炎	5	7.22(2.99,17.46)	7.22(26.46)
胰腺炎	367	4.96(4.48,5.50)	4.95(1146.26)
骨髓功能衰竭 ^a	108	3.26(2.70,3.94)	3.26(168.33)
全血细胞减少症	237	3.23(2.84,3.67)	3.22(360.73)
急性胰腺炎	74	2.45(1.95,3.08)	2.45(63.13)
肺动脉高压 ^a	63	2.07(1.62,2.66)	2.07(34.92)
耳聋 ^a	72	2.01(1.60,2.54)	2.01(36.41)

a: 未在药品说明书中提及。

3 讨论

本研究通过FAERS数据库挖掘尼洛替尼的ADE,经ROR法和PRR法筛选后,共检出359个阳性信号,累及24个SOC,主要为各类检查、心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病等。

3.1 尼洛替尼药品说明书中提及的ADE信号分析

在各类检查、血液及淋巴系统方面,贫血、血小板减少、全血细胞减少、血红蛋白降低、白细胞计数降低等ADE在尼洛替尼的药品说明书中有所提及且与相关文献报道一致^[12-13]。临床研究表明,该药在血液系统中的ADE发生率较高且最常见^[12]。尼洛替尼可损害造血干细胞的正常功能,2020年欧洲白血病网络急性髓系白血病诊治指南建议使用生长因子改善尼洛替尼引起的血液学毒性,较严重的贫血可通过输血来快速改善^[1]。在心脏器官疾病方面,心肌梗死、动脉粥样硬化、外周动脉闭塞性疾病及心电图QT间期延长等ADE与相关文献报道一致^[14-15]。多项研究表明,尼洛替尼可延长心电图的QT间期,因此,低钾血症、低镁血症或长QT综合征的患者应慎用尼洛替尼^[13,16]。在代谢及营养类疾病方面,糖尿病、高血糖症及液体潴留均被尼洛替尼的药品说明书收录。研究表明,尼洛替尼与高血糖有关,可引起2型糖尿病^[17-18]。因此,临床应特别关注患者在用药过程中血糖、血钾、血镁的变化,加强用药监护。

3.2 未在尼洛替尼药品说明书中提及的ADE信号分析

本研究所检出的尼洛替尼药品说明书中未提及的ADE主要集中在心脏器官疾病、血管与淋巴管类疾病、各类神经系统疾病、感染及侵袭类疾病及肿瘤等方面。

尼洛替尼诱导肝脏感染(感染及侵袭类)、中枢神经系统白血病及第二种原发恶性肿瘤(肿瘤方面)的机制尚不明确。研究表明,在接受尼洛替尼治疗期间,患者体内的自然杀伤(natural killer, NK)细胞数量和功能均有所下降^[19]。NK细胞是先天免疫反应的重要组成部分,参与裂解病毒感染细胞和肿瘤细胞^[19]。病毒感染、自身免疫性疾病和肿瘤与免疫系统的失调和功能障碍有关^[19-20]。通过使用细胞因子和免疫调节剂可增强NK细胞活性,进而降低尼洛替尼在感染和肿瘤方面的ADE发生率^[19]。

在心脏器官类及各类神经系统疾病方面,冠状动脉狭窄、左心房扩大、椎动脉闭塞、动脉狭窄、动脉性疾病等ADE的发生频次不多,但与尼洛替尼的相关性较强,且未在其药品说明书中提及。研究表明,尼洛替尼诱导心血管疾病的机制可能是其对血管内皮细胞的多种作用所致,如促动脉粥样硬化作用可引起血管痉挛或动脉狭窄^[13,21-22]。Valent等^[21]发现,尼洛替尼是抗血管生成剂,可抑制体外人内皮细胞的增殖和存活。此外,尼洛替尼可引起血糖、胆固醇升高,而高血糖、高血脂是心血管疾病的高危因素^[22]。因此,对于既往有心血管合并症或心血管高危因素的患者,在使用尼洛替尼治疗期间应密切关注其心脏功能、血糖及血脂指标。

需特别关注的是,本研究检出了胰腺炎、骨髓功能衰竭等7个DME,其中骨髓功能衰竭、肺动脉高压及耳聋未在尼洛替尼的药品说明书中提及。Wang等^[23]研究发现,尼洛替尼与急性胰腺炎存在关联。临床研究表明,有1.8%~3.6%的患者在尼洛替尼治疗期间可发生胰腺炎^[24]。多项研究表明尼洛替尼可诱发骨髓功能衰竭,引起再生障碍性贫血^[25]。骨髓功能衰竭是尼洛替尼治疗CML过程中一种罕见、致命的并发症,临床医生需特别关注。另据报道,尼洛替尼可诱发肺动脉高压,但其诱导机制尚不明确^[26]。Wang等^[13]研究表明,尼洛替尼可抑制血小板衍生生长因子受体 α 和 β 的活性,而血小板衍生生长因子是肺动脉高压相关血管重塑和新生肌肉过程的主要调节因子^[27]。目前尼洛替尼诱发耳聋的机制尚不清晰,有临床研究表明耳聋是继发于慢性粒细胞白血病的出血性并发症^[28],也可能是疾病进展引起的临床症状。鉴于尼洛替尼具有骨髓功能衰竭、肺动脉高压的潜在风险,临床医生应密切关注患者血象指标,必要时进行血管造影检查,可通过降低用药剂量来减少骨髓功能衰竭的发生,而一旦患者被确诊为肺动脉高压,应禁止其使用该药。

3.3 本研究的局限性

本研究采用FAERS数据库中的大数据进行分析,可以有效弥补临床试验样本量少、覆盖面窄、观察时间短等缺陷,但仍存在一定的局限性。首先,FAERS数据库的ADE由报告者自发呈报,存在少报、漏报情况,使本研究无法对每个项目(如性别、年龄或给药剂量等)进行更详细的分析,导致部分ADE信号存在偏差。其次,ROR和PRR 2种方法所得结果只能表明药物与该ADE信号有一定的统计学关联,具有提示作用,但无法计算目标药物ADE的准确发生率。最后,本研究是考虑目标药物为PS药物进行的数据分析,并未排除ADE不是联合用药的结果。尽管如此,FAERS数据库仍是药物上市后安全监测的重要工具。

4 结语

本研究所挖掘出的常见ADE信号与尼洛替尼的药品说明书一致;但也检出了其药品说明书中未提及且信号较强的ADE,如椎动脉狭窄、冠状动脉狭窄、动脉性疾病、肝脏感染、第二种原发恶性肿瘤、骨髓功能衰竭、肺动脉高压及耳聋等,其中骨髓功能衰竭、肺动脉高压及耳聋为DME,应引起广大医务人员及患者重视。建议在患者使用尼洛替尼前进行严格的用药评估,纠正其基础低钾血症、低镁血症,避免长QT综合征患者使用,并密切监测其心脏功能和血糖、血脂指标,若发生相关ADE应及时干预,以降低用药风险、保障患者用药安全。

参考文献

- [1] HOCHHAUS A, BACCARANI M, SILVER R T, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):966-984.
- [2] DEININGER M W, SHAH N P, ALTMAN J K, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(10):1385-1415.
- [3] 江慧,汪安友. 尼洛替尼一线治疗CML获得临床深度EMR疗效的相关因素分析[J]. *临床输血与检验*, 2022, 24(6):798-802.
JIANG H, WANG A Y. Analysis of factors related to the efficacy of nilotinib in first-line treatment of CML to achieve clinical depth early molecular response[J]. *J Clin Transfus Lab Med*, 2022, 24(6):798-802.
- [4] CHEN Y L, YIN H, CHEN L F, et al. Feasibility study of switching to nilotinib after first-line imatinib in the chronic phase of chronic myeloid leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(2):e43-e49.
- [5] 丁珏芳,钟大放. 小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床药代动力学研究进展[J]. *药学学报*, 2013, 48(7):1080-1090.
DING J F, ZHONG D F. Clinical pharmacokinetics of small molecule tyrosine kinase inhibitors[J]. *Acta Pharm Sin*, 2013, 48(7):1080-1090.
- [6] 孙晨,刘立民,朱旭,等. 尼洛替尼致药物不良反应的分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(15):2325-2327.
SUN C, LIU L M, ZHU X, et al. Analysis of adverse drug reactions induced by nilotinib[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(15):2325-2327.
- [7] 张琪琳,丁玉峰,陈力,等. 基于FAERS数据库的芳香化酶抑制剂不良事件信号挖掘研究[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(2):224-231.
ZHANG Q L, DING Y F, CHEN L, et al. Data-mining and analysis of adverse events signals for aromatase inhibitors based on FAERS database[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(2):224-231.

- [8] 张妮,龚莉,王琳,等. 基于FDA不良事件数据库和指定医疗事件对氯喹和羟氯喹不良反应信号的检测与评价[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(18):1921-1928.
ZHANG N, GONG L, WANG L, et al. Detection and evaluation of adverse drug reaction signals of chloroquine and hydroxychloroquine based on FDA adverse event database and designated medical event[J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(18): 1921-1928.
- [9] JIANG T T, SU H, LI Y P, et al. Post-marketing safety of immunomodulatory drugs in multiple myeloma: a pharmacovigilance investigation based on the FDA adverse event reporting system[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 989032.
- [10] European Medical Agency. Human regulatory [EB/OL]. [2023-03-21]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation>.
- [11] 阮一,张妮,郑晓媛. 基于FAERS的替格瑞洛及氯吡格雷相关出血事件信号挖掘[J]. 中国药业, 2023, 32(4): 102-106.
RUAN Y, ZHANG N, ZHENG X Y. Signal mining of hemorrhage events related to ticagrelor and clopidogrel based on FAERS database[J]. China Pharm, 2023, 32(4): 102-106.
- [12] FACHI M M, TONIN F S, LEONART L P, et al. Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: a network meta-analysis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(10): 2280-2291.
- [13] WANG Z, JIANG L Y, YAN H, et al. Adverse events associated with nilotinib in chronic myeloid leukemia: mechanisms and management strategies[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(4): 445-456.
- [14] KAKADIA B, THAKKAR R, SANBORN E, et al. Nilotinib-associated atherosclerosis presenting as multifocal intracranial stenosis and acute stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 105883.
- [15] CAMPINA U, GERHARD-HERMAN M, PIAZZA G, et al. Peripheral artery disease: past, present, and future[J]. Am J Med, 2019, 132(10): 1133-1141.
- [16] 王少霞,陈娇娇,高婷,等. 基于FAERS数据库的酪氨酸激酶抑制剂致药品不良反应信号的挖掘与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(4): 498-501, 505.
WANG S X, CHEN J J, GAO T, et al. Mining and analysis of adverse drug reaction signals induced by tyrosine kinase inhibitors based on FAERS database[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2023, 23(4): 498-501, 505.
- [17] JANSSEN L, HOPMAN M T E, SWAANS G J A, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on glucose control and insulin regulation in patients with chronic myeloid leukemia[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2023, 324(3): E209-E216.
- [18] ISMAIL A L S, YASSIN M A. Nilotinib-induced diabetes mellitus in a young female with chronic myeloid leukemia[J]. Cureus, 2020, 12(9): e10277.
- [19] RODRIGUES-SANTOS P, LÓPEZ-SEJAS N, ALMEIDA J S, et al. Effect of age on NK cell compartment in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2587.
- [20] PITA-LÓPEZ M L, PERA A, SOLANA R. Adaptive memory of human NK-like CD8⁺ T-cells to aging, and viral and tumor antigens[J]. Front Immunol, 2016, 7: 616.
- [21] VALENT P, HADZIJUSUFOVIC E, HOERMANN G, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML[J]. Leuk Res, 2017, 59: 47-54.
- [22] 王珂,尹列芬,杨欢,等. 酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病的不良反应及处理的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(1): 87-91.
WANG K, YIN L F, YANG H, et al. Adverse events of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia and the management[J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2022, 25(1): 87-91.
- [23] WANG S F, DESIKAN S P, JEFFREY J, et al. Delayed acute pancreatitis induced by nilotinib in a patient with chronic myeloid leukemia attaining sustained complete molecular response[J]. eJHaem, 2020, 1(1): 309-311.
- [24] KANTARJIAN H M, HUGHES T P, LARSON R A, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis[J]. Leukemia, 2021, 35(2): 440-453.
- [25] KASSAR O, MALLEK R, BEN SAID F, et al. Aplastic anemia secondary to tyrosine kinase inhibitor therapy in a patient with chronic myeloid leukemia[J]. J Oncol Pharm Pract, 2022, 28(2): 504-507.
- [26] SONG I C, YEON S H, LEE M W, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloid leukemia[J]. Medicine, 2021, 100(33): e26975.
- [27] SOLINC J, RAIMBAULT-MACHADO J, DIERICK F, et al. Platelet-derived growth factor receptor type α activation drives pulmonary vascular remodeling via progenitor cell proliferation and induces pulmonary hypertension[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(7): e023021.
- [28] UGWU N I, OKOYE A E, UGWU C N, et al. Chronic myeloid leukaemia with sudden bilateral deafness and leg ulcer associated with hydroxyurea therapy[J]. West Afr J Med, 2021, 38(5): 502-506.

(收稿日期:2023-05-16 修回日期:2023-10-10)

(编辑:胡晓霖)