

基于美国 FAERS 数据库和日本 JADER 数据库的恩曲替尼相关药品不良事件的发生时间分析^Δ

白荷荷*, 聂晓静, 王金萍#, 彭莉蓉 (西安市中心医院药剂科, 西安 710000)

中图分类号 R969.3;R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)04-0488-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.04.023



摘要 目的:基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库和日本药品不良事件报告系统(JADER)数据库,探讨恩曲替尼相关药品不良事件(ADE)的发生时间,为临床安全用药提供参考。方法:检索 FAERS 数据库(2019 年第 3 季度至 2024 年第 1 季度)和 JADER 数据库(2019 年第 2 季度至 2024 年第 1 季度)中恩曲替尼作为首要怀疑药物的 ADE 报告,采用国际医学用语词典中的首选术语对 ADE 进行标准化,采用世界卫生组织不良反应术语集中的系统器官分类(SOC)对 ADE 进行分类,利用报告比值比(ROR)法计算恩曲替尼相关 ADE 的信号强度,采用韦伯尔形状参数(WPS)检验分析 ADE 的发生时间。结果:在 FAERS 数据库和 JADER 数据库中均监测到各类神经系统疾病,心脏器官疾病,肾脏及泌尿系统疾病,呼吸系统、胸及纵膈疾病和肌肉骨骼系统疾病的信号;其中,肾脏及泌尿系统疾病信号最强,ROR(95%CI)分别为 4.83(4.12~5.66)(FAERS 数据库)、8.68(6.61~11.39)(JADER 数据库);共有 13 个 ADE 未被恩曲替尼的药品说明书记载;恩曲替尼累及 5 类 SOC 的中位发生时间分别为 14 d(FAERS 数据库)、20 d(JADER 数据库);大多数 ADE 发生于治疗后 60 d 内,各类神经系统疾病发生时间较早(约 30 d 内),肌肉骨骼系统疾病发生时间较晚(约 90 d 内);除 JADER 数据库中呼吸系统、胸及纵膈疾病的发生时间为随机衰竭型,其余均为早期衰竭型。结论:本研究探讨了恩曲替尼累及 5 类 SOC 的发生时间,提示用药前 2 周就应重视 ADE 的监测,尤其是存在上述系统合并症的患者。

关键词 恩曲替尼;药品不良事件;发生时间;自发报告系统;药物警戒

Onset Time Analysis of Entrectinib-Induced Adverse Events Based on the U. S. FAERS Database and the Japanese JADER Database^Δ

BAI Hehe, NIE Xiaojing, WANG Jinping, PENG Lirong (Dept. of Pharmacy, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the onset time of entrectinib-induced adverse drug events (ADE) based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database and the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database, so as to provide reference for clinical safety medication. **METHODS:** The FAERS database (from the third quarter of 2019 to the first quarter of 2024) and JADER database (from the second quarter of 2019 to the first quarter of 2024) were searched for reports of ADE with entrectinib as the primary suspected drug, the preferred terms in the International Dictionary of Medical Terms for regulatory activities were used to standardize ADE, the systemic organ classification (SOC) of the World Health Organization Adverse Reaction Terminology was used to classify ADE, the signal intensity of entrectinib-induced ADE was calculated by the reporting odds ratio (ROR) method, and the onset time of ADE in each system was analyzed by Weber's shape parameter (WPS) test analysis. **RESULTS:** Positive signals were detected in both the FAERS and JADER databases for various neurological diseases, cardiac diseases, renal and urological diseases, respiratory chest and mediastinum diseases, and musculoskeletal diseases. Among them, kidney and urinary system disease signals were the strongest, with ROR (95%CI) of 4.83 (4.12-5.66) in the FAERS database and 8.68 (6.61-11.39) in the JADER database, respectively. A total of 13 ADE were not included in the drug instructions of entrectinib. The median onset time of entramitinib involved 5 types of SOC was respectively 14 d (FAERS database) and 20 d (JADER database). Most ADE occurred within 60 d after treatment, various neurological diseases occurred earlier (within about 30 d) and musculoskeletal system diseases later (within about 90 d). Except for the onset time of respiratory thoracic and mediastinal diseases in the JADER database was random failure type, the rest were early failure types. **CONCLUSIONS:** This study explore the onset time of ADE in 5 types of SOC induced by entrectinib, suggesting that

Δ 基金项目:陕西省自然科学基金资助项目(No. 2019JQ-984);西安市卫生健康委员会科研项目(No. 2025ms05);陕西省药学会高质量发展项目(No. 2024-1-1-3)

* 副主任药师。研究方向:医院药物警戒。E-mail:519925564@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药事管理、医院药物警戒。E-mail:184232699@qq.com

the monitoring of ADE should be emphasized 2 weeks before administration, especially in patients with the above systemic comorbidities.

KEYWORDS Entrectinib; Adverse drug event; Onset time; Spontaneous reporting system; Pharmacovigilance

恩曲替尼是一种新型、可口服、具有中枢神经系统活性的选择性小分子酪氨酸激酶 (TRK) 抑制剂,靶向治疗携带神经生长因子受体酪氨酸激酶 (NTRK) 1/2/3、c-ros 癌基因 1 (ROS1) 和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤^[1]。恩曲替尼于 2019 年 8 月获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市,2022 年 7 月 29 日获得我国国家药品监督管理局批准上市。前期临床试验已经观察到>75% 的有效率和强大的疾病控制率,使恩曲替尼成为一种极具潜力的抗肿瘤药物^[2-3]。尽管恩曲替尼具有强大的抗肿瘤作用,但与传统化疗药一样,也存在潜在的不良反应,甚至可能诱发严重的不良反应。具有严格纳入标准的临床试验^[4]和文献报道^[5-6]已描述恩曲替尼的药品不良事件 (ADE),如各类神经系统疾病,心脏器官疾病,肾脏及泌尿系统疾病,呼吸系统、胸及纵膈疾病,肌肉骨骼系统疾病。然而,全面了解恩曲替尼相关 ADE 的发生时间,可有效预防其发生风险,防止严重损害事件的发生。目前,真实世界中恩曲替尼相关 ADE 的发生时间尚不明确。

自发报告系统 (SRS) 是药品上市后安全性监测的主要工具,收集临床试验以外的患者数据,更有可能反映临床实践的真实情况,现已被广泛用于药品上市后潜在 ADE 信号监测^[7]。美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库是全球最大、公开免费提供药物相关 ADE 信号的 SRS 数据库,不仅收集美国的 ADE 报告,同时也收集全球其他国家的 ADE 报告。此外,日本药品和医疗器械管理局自 2004 年公开发布日本药品不良事件报告系统 (JADER) 数据库,包含了临床试验及临床实践中发生的 ADE 报告,仅接收日本本土的 ADE 报告。虽然 FAERS 数据库和 JADER 数据库公布的数据性质有所差异,但其可以作为信息来源的互补。本研究旨在利用 FAERS 数据库和 JADER 数据库进行恩曲替尼相关风险信号挖掘,评估恩曲替尼诱发 ADE 的发生时间,为临床安全用药及事前预警提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

SRS 数据库:FAERS 数据库 (www.fda.gov) 和 JADER 数据库 (www.pmda.go.jp)。收集 FAERS 数据库中 2019 年第 3 季度至 2024 年第 1 季度的数据,每季度数据包括人口统计信息、药物信息、不良事件、治疗结果、报告来源、治疗时间、诊断和删除列表共 8 个报表;另外,收集 JADER 数据库中 2019 年第 2 季度至 2024 年第 1 季度的数据,每季度数据包括患者人口统计信息、药物信息、不良事件和原发疾病共 4 个报表;删除重复报告,仅提取以恩曲替尼为“首要怀疑药物”的 ADE 报告。FAERS 和 JADER 数据库中的所有数据在本研究使用之前都已由监管机构完全匿名化,可免除患者知情同意及伦理审批。

1.2 数据挖掘

为提取 FAERS 数据库和 JADER 数据库中恩曲替尼相关 ADE 名称,采用监管活动医学词典 (MedDRA) 27.0 版中的首

选术语 (PT) 对 ADE 进行标准化,采用世界卫生组织不良反应术语集 (WHOART) 中的系统器官分类 (SOC) 对 ADE 进行分类,确定各类神经系统疾病,心脏器官疾病,肾脏及泌尿系统疾病,呼吸系统、胸及纵膈疾病,肌肉骨骼系统疾病 5 类 SOC,并设定上述 5 类 SOC 病例为目标病例。对 FAERS 数据库和 JADER 数据库中的“所有目标病例”“涉及恩曲替尼作为首要怀疑药物的报告病例”和“按 SOC 分析报告病例”进行汇总分析。

1.3 数据处理与分析方法

比例失衡分析是根据数据库中所有药物和所有事件的信息估计预期报告频率,将药物相关 ADE 识别为报告频率高于预期的信号^[8]。本研究采用比例失衡分析中的报告比值比 (ROR) 法进行 ADE 信号挖掘,当 ROR 的 95% CI 下限>1,且 n≥3 时,判定为有信号,表明恩曲替尼与 ADE 之间存在相关性。

ROR 及其 95% CI 的计算公式: $ROR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$; 95% CI =

$e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$; a 为目标药物合并目标 ADE 的报告例数, b 为目标药物合并所有其他 ADE 的报告例数, c 为所有其他药物合并目标 ADE 的报告例数, d 为所有其他药物合并所有其他 ADE 的报告例数。

发生时间定义为从开始恩曲替尼治疗到出现 ADE 的时间。本研究仅分析具有发生时间数据的报告。发生时间的计算公式: 发生时间 = 不良事件发生日期 - 开始给药日期 + 1。当恩曲替尼开始给药时间有多个时,如最晚给药在最先给药结束后 7 d 内开始,则以最先开始给药日期代入上式;如最晚给药在最先给药结束后 8 d 或以上开始,则以最晚开始给药日期代入上式。当同一患者发生多个 PT 归属于相同 SOC 时,则在 SOC 计算发生时间总和时计为 1。

采用韦伯尔形状参数 (WSP) 检验进行发生时间分析^[9];使用 R4.3.2 软件计算韦伯尔尺度参数 α 和形状参数 β。发生时间数据的评估基于中位数、四分位数和 WSP 检验^[10]。开始治疗后 ADE 的发生频率取决于药物的作用机制,且往往随时间变化而变化,同时与药物治疗无关的 ADE 则以恒定速度发生,WSP 检验可以确定 ADE 发生频率的变化。在 WSP 分析中,较大的 α 值会拉伸分布,较小的 α 值会收缩分布,同时也反映了 ADE 的发生时间^[11]。韦伯尔形状参数 β 表示无参考人群的情况下随时间变化的危险水平^[9]: 当 β<1 且其 95% CI<1 时,提示 ADE 发生频率随着时间的推移而下降 (早期衰竭型); 当 β 等于或接近 1 且其 95% CI 包括 1 时,提示 ADE 发生频率随着时间的推移而不断发生 (随机衰竭型); 当 β>1 且其 95% CI 不包括 1 时,提示 ADE 发生频率随着的时间推移而增加 (磨损失效型)。

2 结果

2.1 描述性分析

在 FAERS 数据库中收集到 2019 年第 3 季度至 2024 年第 1 季度 8 397 427 份报告,在 JADER 数据库中收集到

2019年第2季度至2024年第1季度293168份报告,剔除重复及描述不明确的报告,累及5类SOC的目标病例分别为2234258和97049例。FAERS数据库和JADER数据库中,所有药物累及5类SOC的报告例数;各类神经系统疾病分别为1133740和20080例;心脏器官疾病分别为470101和24480例;肾脏及泌尿系统疾病分别为228681和19233例;呼吸系统、胸及纵膈疾病分别为508612和35879例;肌肉骨骼系统疾病分别为629377和5957例,见表1。FAERS数据库和JADER数据库中,恩曲替尼相关ADE分别为981和

表1 恩曲替尼累及5类SOC的报告病例数及ROR(95%CI)

SOC	FAERS数据库		JADER数据库	
	报告数[n(N)]/例	ROR(95%CI)	报告数[n(N)]/例	ROR(95%CI)
各类神经系统疾病	316(1133740)	3.03(2.76~3.32)	53(20080)	8.21(6.39~10.56)
心脏器官疾病	191(470101)	3.67(3.22~4.17)	58(24480)	6.78(5.24~8.78)
肾脏及泌尿系统疾病	144(228681)	4.83(4.12~5.66)	50(19233)	8.68(6.61~11.39)
呼吸系统、胸及纵膈疾病	121(508612)	1.91(1.62~2.23)	22(35879)	1.56(1.05~2.32)
肌肉骨骼系统疾病	121(629377)	1.68(1.45~1.94)	13(5957)	6.99(4.54~10.75)
总ADE	621(2234258)	—	169(97049)	—

注:n为恩曲替尼累及5类SOC的病例数;N为所有药物累及5类SOC的总病例数;“—”表示由于缺乏特异性比较意义,因此未对总ADE计算ROR值。

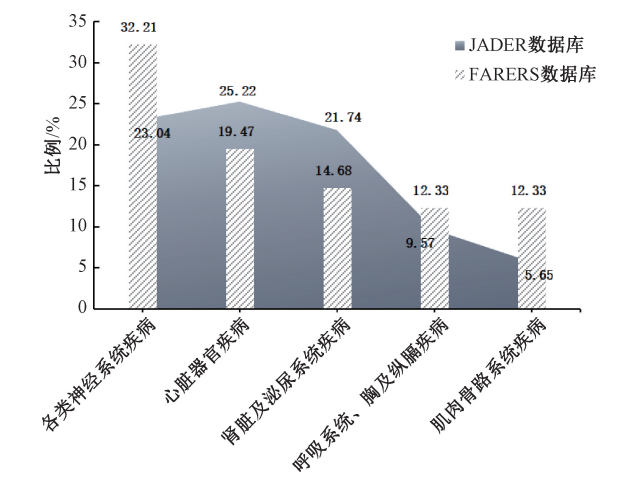


图1 FAERS数据库和JADER数据库中恩曲替尼累及5类SOC的报告比例

2.2 比例失衡分析

FAERS数据库和JADER数据库中均检测到恩曲替尼累及各类神经系统疾病,心脏器官疾病,肾脏及泌尿系统疾病,呼吸系统、胸及纵膈疾病,肌肉骨骼系统疾病的信号,但每个SOC的ROR及其95%CI有所不同:FAERS数据库中,上述5类SOC的ROR(95%CI)分别为3.03(2.76~3.32)、3.67(3.22~4.17)、4.83(4.12~5.66)、1.91(1.62~2.23)、1.68(1.45~1.94);JADER数据库中,上述5类SOC的ROR(95%CI)分别8.21(6.39~10.56)、6.78(5.24~8.78)、8.68(6.61~11.39)、1.56(1.05~2.32)、6.99(4.54~10.75);2个数据库中均显示肾脏及泌尿系统疾病的信号最强,而呼吸系统、胸及纵膈疾病的信号较弱,见表1。各类神经系统疾病主要表现为头晕、认知障碍、共济失调;心脏器官疾病主要表现为心力衰竭、低血压、射血分数降低;肾脏及泌尿系统疾病主要表现为肾功能损害、血肌酐升高、急性肾损伤;呼吸系统、胸及纵膈疾病主要表现为呼吸困难、胸腔积液、咳嗽;肌肉骨骼系统疾病主要表现为跌倒、关节痛、肌无力。仅在FAERS数据库中检测到恩曲替尼

230例,其累及5类SOC的报告例数及报告比例见图1;其中,各类神经系统疾病分别为316例(占32.21%,316/981)和53例(占23.04%,53/230);心脏器官疾病分别为191例(占19.47%,191/981)和58例(占25.22%,58/230);肾脏及泌尿系统疾病分别为144例(占14.68%,144/981)和50例(占21.74%,50/230);呼吸系统、胸及纵膈疾病分别为121例(占12.33%,121/981)和22例(占9.57%,22/230);肌肉骨骼系统疾病分别为121例(占12.33%,121/981)和13例(占5.65%,13/230)。

药品说明书中未记载的ADE信号,即恩曲替尼新的ADE,涉及4类SOC共13个PT,包括构音困难、构音不良、缺血性脑卒中、脑出血、脑梗死、脑血管意外、心脏毒性、心包填塞、心包积液、间质性肺疾病、肺性高血压、韧带断裂、关节积液,见表2。

表2 恩曲替尼药品说明书中未记载的新的潜在ADE信号

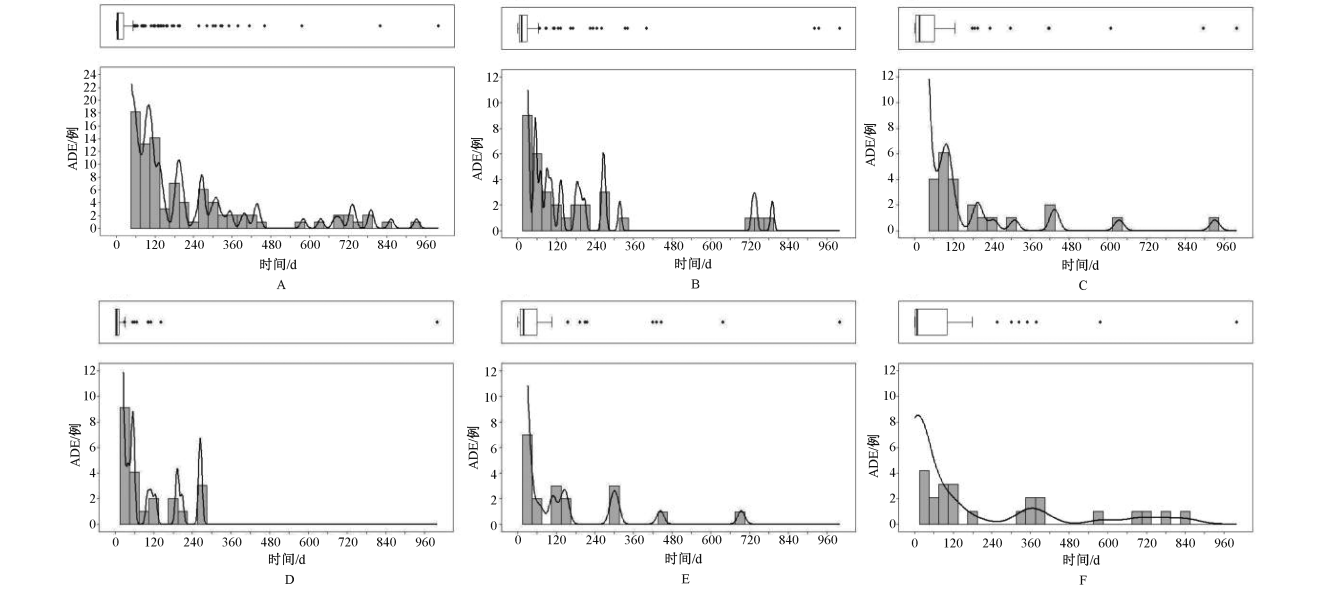
SOC	PT	FAERS数据库	
		例次数	ROR(95%CI)
各类神经系统疾病	构音困难	3	127.82(40.83~400.11)
	构音不良	10	7.64(4.11~14.23)
	缺血性脑卒中	4	6.27(2.35~16.73)
	脑出血	6	4.82(2.16~10.75)
	脑梗死	3	3.71(1.20~11.52)
	脑血管意外	10	1.91(1.02~3.54)
心脏器官疾病	心脏毒性	7	15.60(7.43~32.78)
	心包填塞	3	16.08(5.18~49.95)
	心包积液	10	10.77(5.79~20.05)
	间质性肺疾病	11	5.09(2.12~9.21)
呼吸系统、胸及纵膈疾病	肺性高血压	4	5.45(2.05~14.55)
	韧带断裂	4	21.97(8.23~58.67)
肌肉骨骼系统疾病	关节积液	4	12.81(4.80~34.19)

2.3 发生时间分析

FAERS数据库和JADER数据库中,恩曲替尼累及5类SOC的报告分别为621和169例,具有发生时间数据的报告分别为232和122例,发生时间直方图详见图2—3。恩曲替尼累及5类SOC发生时间的WSP检验见表3。FAERS数据库和JADER数据库中,恩曲替尼相关ADE的中位发生时间分别为14和20d;总ADE的尺度参数α值均在60以内,提示大多数ADE在60d内发生;各神经系统疾病发生时间最早(约30d内),肌肉骨骼系统疾病发生时间最晚(约90d内);发生时间在60d内的ADE分别占72.84%(169/232)和77.87%(95/122);发生时间超过90d的ADE分别占24.57%(57/232)和19.67%(24/122)。除JADER数据库中呼吸系统、胸及纵膈疾病发生时间的β值接近1且其95%CI包括1,为随机衰竭型之外,恩曲替尼累及5类SOC发生时间的β值均<1且其95%CI<1,为早期衰竭型。

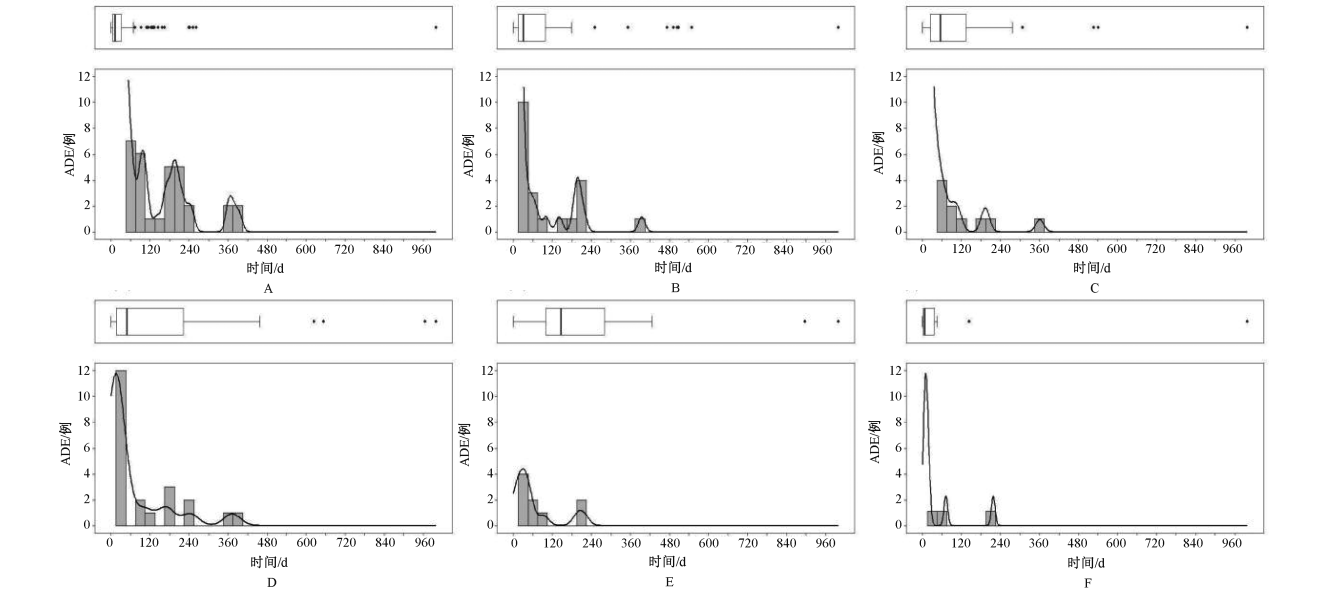
3 讨论

恩曲替尼对TRK融合阳性恶性肿瘤患者的治疗作用已得



A. ADE 报告总例数($n=232$) ;B. 各类神经系统疾病($n=113$) ;C. 心脏器官疾病($n=87$) ;D. 肾脏及泌尿系统疾病($n=70$) ;
E. 呼吸系统、胸及纵膈疾病($n=48$) ;F. 肌肉骨骼系统疾病($n=48$)。

图 2 FAERS 数据库中恩曲替尼累及 5 类 SOC 发生时间直方图



A. ADE 报告总例数($n=122$) ;B. 各类神经系统疾病($n=45$) ;C. 心脏器官疾病($n=37$) ;D. 肾脏及泌尿系统疾病($n=37$) ;
E. 呼吸系统、胸及纵膈疾病($n=12$) ;F. 肌肉骨骼系统疾病($n=10$)。

图 3 JADER 数据库中恩曲替尼累及 5 类 SOC 发生时间直方图

表 3 恩曲替尼累及 5 类 SOC 的发生时间情况

SOC	FAERS 数据库				JADER 数据库			
	ADE/例	发生时间/ [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	α (95%CI)	β (95%CI)	ADE/例	发生时间/ [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	α (95%CI)	β (95%CI)
各类神经系统疾病	113	10(5~25)	28.1(18.5~37.6)	0.57(0.50~0.65)	45	14(8~46)	39.6(22.7~56.4)	0.73(0.57~0.88)
心脏器官疾病	87	16(4~71)	42.4(25.8~59.1)	0.56(0.48~0.66)	37	22(10~55)	42.5(24.8~60.2)	0.82(0.63~1.02)
肾脏及泌尿系统疾病	70	10(3~26)	27.0(14.6~39.3)	0.54(0.46~0.63)	37	21(9~96)	53.4(28.4~78.3)	0.73(0.56~0.91)
呼吸系统、胸及纵膈疾病	48	13(6~52)	41.0(20.5~61.6)	0.60(0.48~0.72)	12	34(17~84)	59.3(19.8~98.8)	0.90(0.50~1.29)
肌肉骨骼系统疾病	48	17(4~298)	89.3(31.5~147.1)	0.46(0.36~0.56)	10	14(8~109)	70.1(24.1~164.2)	0.49(0.28~0.71)
总 ADE	232	14(6~89)	53.4(39.8~66.9)	0.54(0.49~0.59)	122	20(9~51)	47.5(34.5~60.5)	0.69(0.60~0.78)

到证实,但用药安全性问题不容忽视^[12]。临床试验发现,恩曲替尼致 3—4 级严重 ADE 的发生率为 9%^[13],而至少经历 ≥ 1 次任意级别 ADE 的发生率高达 99.2%^[14],其主要表现为神经系

统毒性、肾脏及泌尿系统毒性、心脏毒性等。本研究通过对真实世界恩曲替尼相关 ADE 信号进行挖掘,监测到各类神经系统疾病,心脏器官疾病,肾脏及泌尿系统疾病,呼吸系统、胸及纵

膈疾病,肌肉骨骼系统疾病的信号。FAERS 数据库中,各类神经系统疾病报告比例最高(32.21%),其中有 6 个 ADE 在恩曲替尼的药品说明书中未记载,包括构音困难、构音不良、缺血性脑卒中、脑出血、脑梗死、脑血管意外。Liu 等^[15]发现,存在神经系统症状、脑转移史、放射史、癫痫史及精神类药物用药史的患者更易出现神经系统反应。由此警示,对于具有神经系统并发症的患者,更应该加强 ADE 的监测,特别是药品说明书中未记载的 ADE。

为促进恩曲替尼的安全使用,明确恩曲替尼累及各 SOC 的发生时间,本研究使用了 WSP 检验。在 FAERS 数据库和 JADER 数据库中,恩曲替尼相关 ADE 的中位发生时间分别为 14 和 20 d。FAERS 数据库中,恩曲替尼累及 5 类 SOC 发生时间的 β 值及其 95%CI 均 <1 ,其发生频率为早期衰竭型,即随着时间的推移而下降。JADER 数据库中,除呼吸系统、胸及纵膈疾病的发生频率为随机衰竭型(随着时间的推移而不断发生),其余均为早期衰竭型。FAERS 数据库与 JADER 数据库之间的差异可能由于报告人群的种族、地域及报告数量的不同产生。已有研究报道,在提取分析 SRS 数据时,病例数会影响风险信号检测结果^[11]。本研究中,FAERS 数据库报告呼吸系统、胸及纵膈疾病的病例数为 JADER 数据库的 4 倍(48 例 vs. 12 例),推测可能是产生差异的原因之一,但是 2 个数据库的总体趋势一致。根据恩曲替尼累及 5 类 SOC 发生时间的变化规律,提示在治疗前 2 周就应加强 ADE 监测,以尽可能避免 ADE 的发生。

本研究发现,恩曲替尼累及 5 类 SOC 相关 ADE 中,>70% 的 ADE 在 60 d 内发生。值得关注的是,恩曲替尼累及各类神经系统疾病的发生时间最早,约 30 d 内;而肌肉骨骼系统疾病的发生时间最晚,约 90 d 内。既往研究发现,NTRK1 功能丧失可导致神经病变或疼痛不敏感等疾病,NTRK2/NTRK3 功能丧失会导致头晕或严重共济失调^[15-16]。恩曲替尼早期的神经系统毒性,不仅反映了恩曲替尼穿透血脑屏障的能力,也突显了 TRK 受体在维持神经系统正常生理功能中的重要性^[17]。因此,提前告知患者早期发生各类神经系统疾病的风险是必要的,以及及时采取干预措施,提高患者生活质量。尽管在部分病例中发现骨折前跌倒或损伤的因果事件,但体重增加被认为是发生骨折的直接原因^[18]。研究报告,恩曲替尼相关体重增加的中位发生时间为 1 个月,如骨折事件发生在体重增加之后,那么这也应证了本研究结果^[19]。此外,在 FAERS 数据库和 JADER 数据库中均检测到肾脏及泌尿系统疾病的强阳性信号。已有文献报道,血肌酐水平升高与恩曲替尼抑制 TRK 作用无关,而与抑制多药/毒素外排转运蛋白 1 介导的肌酐转运有关^[19]。随着肌酐转运受限,体内血肌酐水平逐渐升高,提示治疗期间应关注患者血肌酐水平。

上述发现强调了在恩曲替尼治疗早期就应充分关注 5 类 SOC 相关 ADE 的发生迹象,尤其是各类神经系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病;而在治疗 90 d 后 ADE 仍有发生,提示长期定期监测也是必不可少的。尽管恩曲替尼相关 ADE 的发生率较高,但其严重程度主要为 1—2 级,且通常为可逆^[19]。根据恩曲替尼相关 ADE 的发展方向,用药期间应戒烟、适当运动、防

止跌倒、保持口腔卫生、避免使用酒精和咖啡等,用药 1 个月后会监测心电图、电解质及血肌酐水平。对于已出现的 ADE,应及时减少剂量或停药,首次减量应减至起始剂量的 2/3,第 2 次减量应减至起始剂量的 1/3,同时给予适当药物干预及监测;对于体征或症状好转的患者可考虑重启常规剂量恩曲替尼治疗,而经 2 次减量后仍无法耐受的患者应永久停药^[19]。

本研究存在一些潜在局限性。(1)SRS 报告的固有局限性,如多报、少报、数据缺失、缺乏分母及存在混杂因素等,选择偏倚是不可避免的。因此,无法计算恩曲替尼相关 ADE 的发生率。然而,SRS 报告也反映了现实生活中的真实情况。(2)ROR 及其 95%CI 仅用于生成药物安全信号和线索,无法建立恩曲替尼与 ADE 之间的明确因果关系。(3)本研究仅探讨了恩曲替尼作为首要怀疑的药物,而未考虑联合用药的影响,可能存在混杂偏倚。(4)FAERS 数据库与 JADER 数据库之间共享报告的数量尚不清楚,JADER 数据库可反映部分亚洲人群的用药情况,但是否适用于我国人群,仍需要基于我国人群的大型前瞻性队列研究以证实。尽管存在以上局限性,本研究基于恩曲替尼上市以来真实世界的 ADE 数据分析了恩曲替尼累及 5 类 SOC 的发生时间,仍可为临床安全用药决策提供参考。

综上所述,本研究采用 SRS 分析策略探讨了恩曲替尼累及 5 类 SOC 的发生时间,观察到在 FAERS 数据库与 JADER 数据库中恩曲替尼相关 ADE 的中位发生时间分别为 14 和 20 d,>70% 的 ADE 在治疗后 60 d 内发生,多为早期衰竭型,提示用药前 2 周就应重视 ADE 的监测,尤其是存在上述系统合并症的患者。

(利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突)

参考文献

[1] 王纪元,李梁,秦燕. 靶向 NTRK, ROS1 和 ALK 融合阳性实体瘤选择性激酶抑制剂 entrectinib 的研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(19): 2360-2366.

[2] HIBAR D P, DEMETRI G D, PETERS S, et al. Real-world survival outcomes in patients with locally advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors receiving standard-of-care therapies other than targeted TRK inhibitors[J]. PLoS One, 2022, 17(8): e0270571.

[3] HARADA G, DRILON A. TRK inhibitor activity and resistance in TRK fusion-positive cancers in adults[J]. Cancer Genet, 2022, 264-265: 33-39.

[4] DOEBELE R C, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2): 271-282.

[5] LI W J, WEN K S, ZHU W J, et al. A real-world analysis of tyrosine receptor kinase inhibitor-related toxicities in cancer treatment[J]. Per Med, 2023, 20(6): 485-491.

[6] LIGUORI V, GAIO M, ZINZI A, et al. The safety profiles of two first-generation NTRK inhibitors: analysis of individual case safety reports from the FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. Biomedicines, 2023, 11(9): 2538.

[7] HALL G C, SAUER B, BOURKE A, et al. Guidelines for good

database selection and use in pharmacoepidemiology research[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(1): 1-10.

[8] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.

[9] KINOSHITA S, HOSOMI K, YOKOYAMA S, et al. Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1): 65-71.

[10] NAKAMURA M, UMETSU R, ABE J, et al. Analysis of the time-to-onset of osteonecrosis of jaw with bisphosphonate treatment using the data from a spontaneous reporting system of adverse drug events[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2015, 1: 34.

[11] ANDO G, TAGUCHI K, ENOKI Y, et al. Evaluation of the expression time of ganciclovir-induced adverse events using JADER and FAERS[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(11): 1799-1804.

[12] 王嘉薇, 尚靖. 恩曲替尼治疗非小细胞肺癌疗效和安全性的研究进展[J]. *中国药房*, 2021, 32(18): 2294-2299.

[13] DRILON A, SIENA S, DZIADZIUZSKO R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 261-270.

[14] DEMETRI G D, DE BRAUD F, DRILON A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK Fusion-Positive solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(7): 1302-1312.

[15] LIU D, FLORY J, LIN A, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1207-1215.

[16] COCCO E, SCALTRITI M, DRILON A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 731-747.

[17] SARTORE-BIANCHI A, PIZZUTILO E G, MARRAPESE G, et al. Entrectinib for the treatment of metastatic NSCLC: safety and efficacy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 20(5): 333-341.

[18] DRILON A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (Suppl 8): viii23-viii30.

[19] MARTINEAU C, TURCOTTE M K, OTIS N, et al. Management of adverse events related to first-generation tyrosine receptor kinase inhibitors in adults: a narrative review[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(12): 10471-10482.

(收稿日期:2024-11-08 修回日期:2024-12-23)

(上接第 487 页)

[4] 郭哲, 马超, 李春钰. 门诊新冠病毒感染者使用奈玛特韦片/利托那韦片组合包装的用药合理性评价及潜在药物相互作用分析[J]. *中国处方药*, 2023, 21(11): 79-82.

[5] 方志远, 李倩, 骆静, 等. 含他汀类药物门诊处方中潜在不良药物相互作用分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2018, 20(6): 413-418.

[6] 覃韦苇, 张千, 应寅清, 等. 用不同数据库评价门诊多科室就诊患者处方中的药物相互作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 27(3): 182-187.

[7] GREENBLATT D J, KOCH-WESER J. Adverse reactions to spironolactone. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program[J]. *JAMA*, 1973, 225(1): 40-43.

[8] LIMA M V, OCHIAI M E, CARDOSO J N, et al. Hyperkalemia during spironolactone use in patients with decompensated heart failure[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2008, 91(3): 177-182, 194-199.

[9] TAMIRISA K P, AARONSON K D, KOELLING T M. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure[J]. *Am Heart J*, 2004, 148(6): 971-978.

[10] WEINSTEIN J, GIRARD L P, LEPAGE S, et al. Prevention and management of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors[J]. *CMAJ*, 2021, 193(48): E1836-E1841.

[11] HÖRL W H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, 3(7): 2291-2321.

[12] CAMIN R M G, COLS M, CHEVARRIA J L, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "The Triple Whammy" [J]. *Nefrologia*, 2015, 35(2): 197-206.

[13] DREISCHULTE T, MORALES D R, BELL S, et al. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(2): 396-403.

[14] 夏欣一, 潘连军, 李西营, 等. 左氧氟沙星与呋喃妥因合用治疗慢性前列腺炎致中枢神经系统不良反应 1 例[C]//中华医学会第八次全国男科学学术会议论文集. 广州: 中华医学会男科学分会, 2007: 179.

[15] TOMÉ A M, FILIPE A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions[J]. *Drug Saf*, 2011, 34(6): 465-488.

[16] WIERZBIŃSKI P, HUBSKA J, HENZLER M, et al. Depressive and other adverse CNS effects of fluoroquinolones [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(8): 1105.

[17] YOGANATHAN K, DAVID L, WILLIAMS C, et al. Cushing's syndrome with adrenal suppression induced by inhaled budesonide due to a ritonavir drug interaction in a woman with HIV infection[J]. *Int J STD AIDS*, 2012, 23(7): 520-521.

[18] BLONDIN M C, BEAUREGARD H, SERRI O. Iatrogenic Cushing syndrome in patients receiving inhaled budesonide and itraconazole or ritonavir: two cases and literature review[J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(6): e138-e141.

[19] MAIN K M, SKOV M, SILLESEN I B, et al. Cushing's syndrome due to pharmacological interaction in a cystic fibrosis patient[J]. *Acta Paediatr*, 2002, 91(9): 1008-1011.

[20] VEILLEUX O, LEE T C, MCDONALD E G. Rebound adrenal insufficiency after withdrawal of ritonavir in a 65-year-old man using inhaled budesonide[J]. *CMAJ*, 2017, 189(37): E1188-E1191.

[21] 谢杏爱, 黄丽平. 家庭药师临床药学服务干预在社区 2 型糖尿病患者中的应用效果[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(7): 139-141.

[22] 吕小辉, 何文婷, 柯冰玫, 等. 家庭药师参与家庭医生团队对社区老年性高血压患者药物治疗管理的干预[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(16): 122-125.

[23] 王仲书, 王灿灿, 李晓红. 家庭药师临床药学服务干预在社区 2 型糖尿病患者用药指导中的应用[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(5): 41-43, 46.

(收稿日期:2024-11-02 修回日期:2024-12-06)