基于 FAERS 数据库的甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼致药品不良事件信号挖掘Δ

石亚飞[1,2*]，李艳慧[3]，陈　伟[1]，薄明明[1]，张铭予[1]，孙伟銮[2]，衡　愉[2]，李国辉[1#]，戴媛媛[1,2#]（1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科，北京　100021；2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/河北中国医学科学院肿瘤医院药剂科，河北 廊坊　065001；3. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/河北中国医学科学院肿瘤医院护理部，河北 廊坊　065001）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2023)04-0492-06
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.023

摘　要　目的：探讨甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼上市后的药品不良事件信号，为临床安全用药提供参考。方法：利用 OpenVigil 2.1-MedDRA 平台，收集美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）数据库中有关甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合应用的不良事件数据，截至 2022 年第 2 季度。采用比例失衡算法分析不良事件信号，分析不良事件上报的人群特征以及频数较高和新发的不良事件信息。结果：共获取甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合应用的不良事件报告 9 712 例，涉及男性患者 4 555 例（占 46.90%），女性患者 3 921 例（占 40.37%）；18～<65 岁患者较多（2 503 例，占 25.77%）；上报数据主要源于美国（4 287 例，占 44.14%）；严重的不良事件主要包括死亡（2 100 例，占 21.62%）、导致住院或住院时间延长（1 889 例，占 19.45%）。发生频数较高的不良事件主要有恶性肿瘤转移，发热和皮肤毒性等；新发的不良事件主要有吞咽困难、惊厥和脂膜炎等。结论：临床联合应用甲磺酸达拉非尼与曲美替尼时，应对发生频数较高以及新发的不良事件予以重视。在使用药物治疗前、治疗中及随访阶段，均应做好相关监测工作，有效保障患者用药安全。

关键词　甲磺酸达拉非尼；曲美替尼；药品不良事件；信号挖掘

Signal Mining of Adverse Events Induced by Dabrafenib Mesylate Combined with Trametinib Based on FAERS Database[Δ]

SHI Yafei[1,2], LI Yanhui[3], CHEN Wei[1], BO Mingming[1,2], ZHANG Mingyu[1], SUN Weiluan[2], HENG Yu[2], LI Guohui[1], DAI Yuanyuan[1,2]（1. Dept. of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Dept. of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Hebei Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Hebei Langfang 065001, China; 3. Dept. of Nursing, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Hebei Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Hebei Langfang 065001, China）

ABSTRACT　OBJECTIVES: To probe into the signal of adverse events of dabrafenib mesylate combined with trametinib after marketing, so as to provide reference for clinical safe drug use. METHODS: OpenVigil 2.1-MedDRA platform was used to collect adverse event data of dabrafenib mesylate combined with trametinib which reported in FDA adverse event reporting system (FAERS), as of the second quarter of 2022. Disproportionality analysis methods were used to mine the adverse events risk signals. Characteristics of the population reporting adverse events and information on frequent and new adverse events were analyzed. RESULTS: A total of 9 712 adverse event reports related to dabrafenib combined with trametinib were screened, in which 4 555 cases (46.90%) were males, 3 921 cases (40.37%) were females. Cases were major in age from 18 to <65 years (2 503 cases, 25.77%). Most of the cases were reported from America (4 287 cases, 44.14%). Severe adverse event reports were mainly in death (2 100 cases, 21.62%) and hospitalization-initial or prolonged (1 889 cases, 19.45%). Adverse events with high frequency

Δ 基金项目：中国医学科学院肿瘤医院管理研究课题资助（No. LC2021D04）
* 主管药师。研究方向：肿瘤药学。E-mail：shiyafei8891@163.com
# 通信作者 1：主任药师。研究方向：肿瘤药学。E-mail：lgh0603@126.com
# 通信作者 2：副主任药师。研究方向：肿瘤药学。E-mail：daiyuanyuan@aliyun.com

mainly included malignant tumor metastasis, pyrexia, and skin toxicity. New adverse events mainly included dysphagia, convulsions and panniculitis. CONCLUSIONS: In clinical medication, attention should be paid to the high frequency and new signal of adverse events for dabrafenib mesylate combined with trametinib. Relevant monitoring should be done before, during and after drug treatment to effectively ensure the safety of patients' medication.
KEYWORDS Dabrafenib mesylate; Trametinib; Adverse drug events; Signal mining

随着分子生物学研究的不断发展,人们对肿瘤发生的分子机制和生物学特性的了解进一步深入。研究结果显示,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路与肿瘤发生密切相关[1]。其中鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1(BRAF)基因突变是引起 MAPK 信号通路系列活化导致肿瘤发生的重要突变类型,BRAF 基因突变常见于黑色素瘤、甲状腺癌和结直肠癌等,其中黑色素瘤患者发生比例最高[2]。BRAF 基因突变通常对 BRAF 抑制剂和丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂敏感,目前临床对该类型突变的靶向治疗药物以 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂组合为主,目前该组合治疗在我国获批上市的为甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼,其批准适应证为 BRAF V600 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤和 BRAF V600 突变阳性转移性非小细胞肺癌,其中甲磺酸达拉非尼是一种强效和选择性 BRAF 激酶活性抑制剂,曲美替尼是一种可逆的、高选择性 MEK1 和 MEK2 激酶活性的变构抑制剂[3-4]。目前,甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合用于其他肿瘤的研究日渐增多,其临床应用亦随之增多,但由于上市时间较短,目前该联合用药方案的安全性研究报告较少。因此,有必要密切关注其有关的药品不良事件。目前,药品说明书中列举的上述 2 药联合应用的不良事件仅为临床研究中报告的不良事件,其在真实世界中的不良事件发生情况仍需进一步研究。不良事件报告系统是药品不良事件真实世界研究的重要数据来源之一[5]。其中美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system,FAERS)由于数据量大、更新速度快等优点而备受关注[6]。本研究旨在通过挖掘 FAERS 数据库中的不良事件信息,分析甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合应用的不良事件信号,对其真实世界应用的安全性进行评价,以期为临床安全使用该联合用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来自 FAERS 数据库。FAERS 数据库收集了来自美国和其他国家报告的怀疑药品的不良事件数据,该数据包含该不良事件发生涉及的药品使用适应证、患者基本信息、不良事件、不良事件发生时间、持续时间及转归等信息,该数据库每季度更新 1 次[6]。本研究选取数据截至 2022 年第 2 季度。

1.2 数据提取

本研究利用 OpenVigil2.1-MedDRA 平台收集数据。OpenVigil2.1-MedDRA 是一个整合了 MedDRA 术语集(MedDRA-24.0),同时可开放获取经数据清洗后 FAERS 数据的一种数据挖掘平台。本研究利用该平台检索自美国食品药品监督管理局上市后甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合应用数据,收集联合用药的不良事件数据,内容包括不良事件名称、患者基本信息、上报国家和日期等信息。根据《国际医学用语词典》(MedDRA-24.0)中的首选术语进行编码,以系统器官分类(SOC)对不良事件进行分类、描述[7]。

1.3 信号挖掘与分析

本研究综合采用比例失衡分析法中的频数法和贝叶斯法进行信号挖掘,频数法主要包括比例报告比值法(PRR)和报告比值法(ROR),贝叶斯法主要包括贝叶斯置信度递进神经网络法(BCPNN)和多项经验贝叶斯伽马泊松分布缩减法(MGPS),上述 2 类方法的计算都可基于四格表数据,见表 1。上述 2 类方法判断阳性信号阈值见表 2[8-9]。为减少假阳性信号产生,本研究以同时满足上述标准,且不良事件发生频数≥3 例,即判定不良事件与药物有统计学关联。

表 1 不良事件信号挖掘四格表数据

Tab 1 Fourfold table for adverse event signals mining

药品种类	目标不良事件	其他不良事件	合计
目标药品	a	b	a+b
其他药品	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表 2 不良事件阳性信号阈值

Tab 2 Positive signal threshold for adverse events

检测方法	阈值
ROR[8]	ROR(025)>1
BCPNN[8]	IC(025)>0
MGPS[8]	EB(05)>1
PRR[9]	PRR>2, χ^2>4

注:ROR(025)为 ROR 值 95% *CI* 下限;IC(025)为信息成分"information component" 95% *CI* 下限;EB(05)为经验贝叶斯几何均值"empirical Bayes geometric mean(EBGM)"单侧 95% *CI* 下限

Note:ROR(025) is the lower 95% *CI* of ROR value; IC(025) is the lower 95% *CI* of "information component"; EB(05) is the lower 95% *CI* of "empirical Bayes geometric mean (EBGM)" one-sided

1.4 统计学方法

计数资料采用病例数和构成比描述。采用 Excel 软件和 R 语言对获取数据进行描述性分析和关联性分析。其中,比例失衡算法主要通过 OpenVigil2.1-MedDRA 平台导出的频数统计数据结合 R 语言"PhVid"软件包完成[10]。

2 结果

2.1 不良事件报告基本情况

共检索到甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼的不良事件报告 9 712 份,涉及男性患者 4 555 例(占 46.90%),女性患者 3 921 例(占 40.37%);18~<65 岁患者(占 25.77%)居多;上报数据主要源于美国(占 44.14%);严重不良事件主要包括死亡(占 21.62%)和导致住院和住院时间延长(占 19.45%),见表 3。

2.2 信号识别

PRR 法识别信号 618 个,ROR 法识别信号 1 086 个,BCPNN 法识别信号 391 个,MGPS 法识别信号 384 个,二次筛

表 3　甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼的不良事件报告基本情况

Tab 3　Basic information for adverse event reports of dabrafenib mesylate combined with trametinib

维度	特征	不良事件报告/例	占总报告数的比例/%
性别	男性	4 555	46.90
	女性	3 921	40.37
	未报告	1 236	12.73
年龄/岁	<18	83	0.85
	18~<65	2 503	25.77
	≥65	1 788	18.41
	未报告	5 338	54.96
应用适应证	黑色素瘤	4 937	50.83
	肺癌	756	7.78
	甲状腺癌	319	3.28
	结直肠癌	64	0.66
	其他	3 636	37.44
报告年份	2013 年	109	1.12
	2014 年	197	2.03
	2015 年	833	8.58
	2016 年	653	6.72
	2017 年	991	10.20
	2018 年	1 544	15.90
	2019 年	1 684	17.34
	2020 年	1 230	12.66
	2021 年	1 669	17.18
	2022 年	802	8.26
报告数居前 5 位的国家	美国	4 287	44.14
	日本	452	4.65
	法国	446	4.59
	德国	342	3.52
	加拿大	292	3.01
主要结局	死亡	2 100	21.62
	致残	42	0.43
	导致住院或住院时间延长	1 889	19.45
	威胁生命	172	1.77
	未报告	2 860	29.45
	其他	2 649	27.28

选后得到重叠信号 309 个，见图 1。

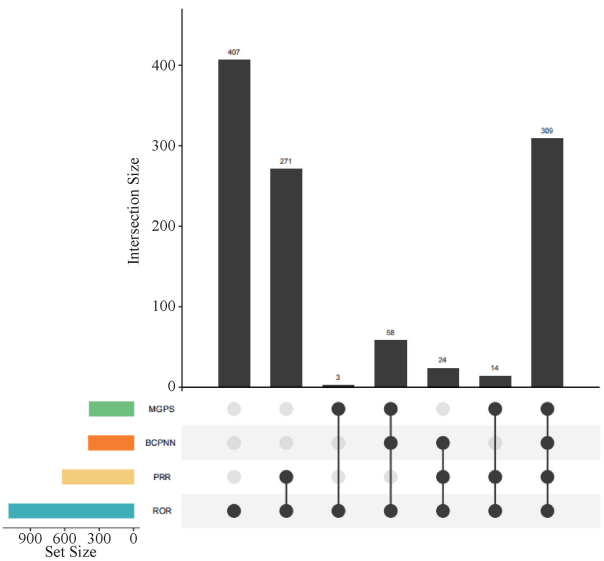

图 1　甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼的不良事件信号检测 Upset 图

Fig 1　Upset diagram of adverse events signal detection of dabrafenib mesylate combined with trametinib

2.3　发生频数排序居前 50 位的不良事件

报告发生频次较多的不良事件主要为发热、死亡、恶性肿瘤进展、寒颤、疲劳、皮疹、呕吐、虚弱、食欲减退、转移至中枢神经系统、视力损伤、脱水、视力模糊、血肌酸磷酸激酶升高和吞咽困难等，见表 4。

2.4　新发不良事件

发现药品说明书中未记载的不良事件 20 个，其中发生频数较高的有吞咽困难和惊厥，信号强度较高的有脂膜炎、小叶性脂膜炎和降钙素原升高，见表 5。

3　讨论

3.1　本研究主要发现

本研究获得的甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼的不良事件信号基本涵盖药品说明书中不良事件内容，进一步说明本研究具有一定的可靠性，其中发热、死亡等不良事件报告频次和信号强度较高，提示临床应引起重视。药品说明书中的药品不良事件主要基于临床究结果，由于其纳入患者种类和数量限制，一些迟发或罕见的不良事件可能无法及时发现，上市后基于自发报告的数据监测研究可为药品安全性研究提供更多信息[11]。

3.2　重要不良事件提示

本研究中，报告较多的甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼的不良事件为恶性肿瘤进展，可能与甲磺酸达拉非尼通过突变或其他机制激活大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（RAS）有关，随机对照试验研究结果显示，上述 2 药联合应用可通过 MEK 抑制剂抑制 RAS 通路激活，从而延缓疾病进展[12-13]。另一方面，考虑恶性肿瘤发生与发展特性，尽管该类不良事件发生频数和信号强度均较高，但可能并非药物治疗引起的。

发热类不良事件也是报告数和信号强度均较高的不良事件，本次挖掘发现报告的发热类不良事件主要包括发热、体温升高等，严重者甚至可能发生严重的发热反应和任何严重程度的发热，并伴有低血压、发冷或寒颤、脱水或肾衰竭。随机对照试验研究结果显示，发热类不良事件与羟基达拉非尼暴露相关，甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼可降低发热类不良事件发生率，其相关机制和危险因素尚未明确[14-15]。有研究结果显示，在治疗的第 1 周，与没有发热的患者相比，发热患者的血浆中白细胞介素 6 和白细胞介素 1β 浓度更高[16]。Schaefer 等[17]的研究结果显示，甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼导致发热与患者血液 C 反应蛋白、乳酸脱氢酶、白细胞计数和血小板计数等指标水平显著相关，并由此开发了发热评分算法，用于预判联合应用甲磺酸达拉非尼与曲美替尼的患者发热的发生风险。需要指出的是，一旦发生发热，应及时干预，以免引起脱水、低血压等一系列其他症状，从而影响治疗的依从性，加剧病情恶化趋势[18]。目前已有学者制定了甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合应用导致发热的处理流程，临床可根据患者状态采取中断治疗，减少药物剂量，预防给予退热药、给予皮质醇类药物和永久停药等干预措施[19]。

本研究获取报告数量较多的皮肤不良事件主要为皮疹和皮肤干燥。Torres-Navarro 等[20]对 BRAF/MEK 抑制剂诱导严重皮肤不良反应的系统评价结果显示，该类药物的严重皮肤

表 4　发生频数排序居前 50 位的不良事件

Tab 4　Top 50 frequency of adverse events

不良事件	所属 SOC	发生频数/次	PRR(χ^2)	ROR(025)	IC(025)	EB(05)
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	1 989	15.75 (27 409.23)	18.60	3.88	14.95
死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	1 515	3.34 (2 590.46)	3.57	1.65	3.18
恶性肿瘤进展	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	884	23.04 (18 290.43)	23.55	4.36	21.31
寒颤	全身性疾病及给药部位各种反应	619	14.21 (7 522.90)	13.92	3.66	13.11
疲劳	全身性疾病及给药部位各种反应	613	2.03 (327.74)	1.93	0.90	1.89
皮疹	皮肤和皮下组织类疾病	550	3.28 (881.77)	3.13	1.58	3.02
呕吐	胃肠系统疾病	448	2.35 (351.86)	2.20	1.09	2.15
虚弱	全身性疾病及给药部位各种反应	311	2.15 (193.52)	1.96	0.93	1.94
食欲减退	胃肠系统疾病	264	3.23 (406.14)	2.91	1.50	2.86
转移至中枢神经系统	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	226	47.93 (9 890.45)	42.86	5.06	40.52
视力损伤	眼器官疾病	216	4.32 (548.61)	3.84	1.89	3.73
脱水	全身性疾病及给药部位各种反应	180	3.68 (349.47)	3.22	1.64	3.15
视力模糊	眼器官疾病	151	2.61 (149.16)	2.25	1.13	2.22
血肌酸磷酸激酶升高	各类检查	130	9.01 (911.42)	7.66	2.82	7.88
吞咽困难	胃肠系统疾病	121	3.06 (166.32)	2.58	1.32	2.53
葡萄膜炎	眼器官疾病	117	26.55 (2 781.42)	22.33	4.15	21.85
周围肿胀	全身性疾病及给药部位各种反应	109	2.19 (69.84)	1.83	0.84	1.82
惊厥	各类神经系统疾病	108	2.46 (92.54)	2.05	1.00	2.03
恶性肿瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	102	2.74 (110.83)	2.27	1.14	2.23
C 反应蛋白升高	各类检查	101	9.43 (746.45)	7.81	2.82	7.96
射血分数降低	心脏器官疾病	93	14.17 (1 110.94)	11.64	3.32	11.62
天冬氨酸转氨酶升高	各类检查	90	4.20 (216.12)	3.44	1.71	3.28
血小板减少症	血液及淋巴系统疾病	88	2.11 (50.26)	1.72	0.75	1.71
脓毒症	感染及侵染类疾病	84	2.01 (41.48)	1.63	0.67	1.62
丙氨酸转氨酶升高	各类检查	81	3.22 (122.03)	2.61	1.32	2.52
皮肤干燥	皮肤和皮下组织类疾病	80	3.18 (116.95)	2.56	1.30	2.48
氨基转移酶升高	肝胆系统疾病	77	3.00 (100.67)	2.41	1.21	2.34
横纹肌溶解症	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	74	3.83 (151.71)	3.06	1.54	2.91
第二原发性恶性肿瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	66	18.99 (1 087.23)	14.97	3.52	14.85
言语障碍	各类神经系统疾病	65	2.77 (71.51)	2.18	1.07	2.11
血乳酸脱氢酶升高	各类检查	63	10.78 (544.08)	8.46	2.84	8.81
低钠血症	血液及淋巴系统疾病	61	2.78 (67.58)	2.17	1.06	2.10
血碱性磷酸酶升高	各类检查	60	5.75 (229.68)	4.48	2.03	3.98
肝功能异常	肝胆系统疾病	60	4.23 (144.14)	3.29	1.62	3.06
脂膜炎	皮肤和皮下组织类疾病	58	82.07 (4 232.32)	63.14	4.67	56.30
脑肿瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	58	13.61 (656.67)	10.55	3.09	10.57
肺转移	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	57	8.64 (374.88)	10.34	3.06	10.37
肝转移	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	57	13.36 (631.88)	6.69	2.54	7.00
血肌酐升高	各类检查	56	2.10 (31.14)	1.62	0.65	1.60
肝毒性	肝胆系统疾病	55	5.56 (200.08)	4.28	1.96	3.79
白细胞减少	血液及淋巴系统疾病	55	2.95 (68.99)	2.27	1.12	2.18
转移	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	54	17.48 (809.50)	13.42	3.33	13.35
肝炎	肝胆系统疾病	53	4.91 (160.45)	3.76	1.79	3.39
肺炎	呼吸系统、胸及纵隔疾病	52	5.73 (197.58)	4.38	1.98	3.81
水肿	全身性疾病及给药部位各种反应	51	2.36 (38.59)	1.80	0.79	1.75
抗药性	全身性疾病及给药部位各种反应	50	4.38 (126.73)	3.33	1.62	3.03
盗汗	全身性疾病及给药部位各种反应	49	4.21 (116.60)	3.19	1.56	2.92
斑丘疹	皮肤和皮下组织类疾病	48	6.07 (197.20)	4.59	2.03	3.78
口炎	胃肠系统疾病	48	2.21 (30.76)	1.67	0.69	1.64
γ-谷氨酰转移酶升高	各类检查	46	5.35 (157.57)	4.01	1.85	3.51
体温升高	全身性疾病及给药部位各种反应	44	5.58 (160.25)	4.16	1.89	3.56
肝病	肝胆系统疾病	44	2.34 (32.48)	2.43	1.19	2.28
淋巴结病	血液及淋巴系统疾病	44	3.26 (66.63)	1.75	0.74	1.69
痤疮	皮肤和皮下组织类疾病	42	2.99 (53.46)	2.21	1.06	2.09

反应如史-约综合征、中毒性表皮坏死松解症、药疹伴嗜酸性粒细胞增多及系统症状、急性泛发性发疹性脓疱病等多见于维莫非尼,甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合应用方案未发现严重皮肤不良事件。提示甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合应用,在提高治疗效果的同时,可减少皮肤不良事件发生。皮肤不良事件一般可采取在发生部位使用保湿剂、糖皮质激素类软膏等措施予以处理。

眼部毒性也是甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合应用较为常见的不良事件类型,本次数据挖掘发现眼部毒性主要有视物模糊、光视症、色觉异常、葡萄膜炎和视网膜脱离等症状。研究结果显示,眼部毒性多数由曲美替尼导致,眼部毒性一般发生于用药后数小时至数周[21]。由于部分眼部毒性症状不明显,需要通过眼科检查发现,因此,应告知患者适时进行眼科检查,以免延误干预时机。

表 5　新的不良事件信号

Tab 5　New adverse events signal

不良事件	所属 SOC	发生频数/次	PRR(χ^2)	ROR(025)	IC(025)	EB(05)
吞咽困难	胃肠系统疾病	121	3.06 (166.32)	2.58	1.32	2.53
惊厥	各类神经系统疾病	108	2.46 (92.54)	2.05	1.00	2.03
言语障碍	各类神经系统疾病	65	2.77 (71.51)	2.18	1.07	2.11
脂膜炎	皮肤和皮下组织类疾病	58	82.07 (4 232.32)	63.14	4.67	56.30
弥散性血管内凝血	血管及淋巴管类疾病	30	5.23 (98.01)	3.66	1.66	3.01
血胆红素升高	各类检查	27	2.33 (19.21)	1.60	0.59	1.51
胆汁淤积	肝胆系统疾病	26	4.07 (57.06)	2.78	1.29	2.36
血钾降低	各类检查	24	2.24 (15.25)	1.50	0.49	1.41
色素尿	肾脏及泌尿系统疾病	24	2.56 (21.17)	1.71	0.66	1.58
口腔疼痛	胃肠系统疾病	19	2.10 (9.89)	1.34	0.31	1.25
畏光症	眼器官疾病	16	2.26 (10.02)	1.39	0.33	1.26
色素沉着障碍	皮肤和皮下组织类疾病	16	6.51 (68.81)	3.99	1.55	2.53
降钙素原升高	各类检查	16	48.28 (663.64)	29.28	2.90	25.09
面瘫	各类神经系统疾病	13	4.30 (29.61)	2.50	0.97	1.82
胆管炎	肝胆系统疾病	10	4.77 (26.01)	2.56	0.88	1.66
格林-巴利综合征	各类神经系统疾病	10	5.42 (31.62)	2.91	1.01	1.77
白癜风	皮肤和皮下组织类疾病	10	13.37 (101.14)	7.17	1.70	6.62
小叶性脂膜炎	皮肤和皮下组织类疾病	5	91.85 (333.68)	36.83	1.13	17.55
气管食管瘘	全身性疾病及给药部位各种反应	4	12.69 (31.79)	4.74	0.44	21.74
粉碎性骨折	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	3	25.75 (47.57)	8.19	0.13	1.66

研究结果显示,甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼使用时,其心血管不良事件发生情况可能增加[22]。甲磺酸达拉非尼与曲美替尼联合应用的主要心血管不良事件包括高血压、左心室收缩功能不全、心力衰竭、静脉血栓栓塞、心房颤动和心电图 QT 间期延长等,本研究收集的心血管毒性信号主要有心室功能障碍、心电图 QT 间期延长和射血分数降低。导致心血管毒性的机制可能与药物靶向通路与正常心脏和血管生理所需的稳态通路重叠相关[23-24]。因此,建议采用甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼治疗患者时,在治疗起始、治疗阶段及随访阶段充分评估患者的心血管状况,从而有效减少心血管事件发生,优化治疗效果。

3.3　新发不良事件提示

本研究发现甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼所致新的不良事件信号主要有吞咽困难、惊厥和脂膜炎等,不良事件涉及系统和器官分类与药品说明书中的报道一致,其严重程度与类型略有不同,如惊厥可能与严重发热反应相关。另外,还有弥散性血管内凝血、气管食管瘘等严重药品不良事件。提醒临床应引起足够重视,密切关注治疗情况。

3.4　本研究的局限性

本研究的主要局限性:(1)FAERS 数据库为自发呈报系统,存在低报、漏报等现象,且数据库未记载药物使用人群总数,所得数据仅能计算药物与不良事件的关联情况,无法计算药品不良事件发生率数据。(2)FAERS 数据库主要报告对象为欧美人群,且应用该 2 种药物治疗的恶性肿瘤类型不仅限于黑色素瘤和非小细胞肺癌,挖掘所得数据结论可能不适用于我国患者,研究结论尚需更多我国患者参与的相关临床研究证实。(3)比例失衡算法仅能反映药物与不良事件之间的关联强度,其确切因果关系尚需进一步临床研究证实。

综上所述,本研究通过 OpenVigil2.1-MedDRA 平台,对 FAERS 数据库中上报的甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼的不良事件报告数据进行挖掘分析,结果提示,临床应对甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼引起的发热、皮肤毒性、眼部毒性和心血管毒性等发生频数和信号强度高的不良事件予以重点关注。在应用甲磺酸达拉非尼联合曲美替尼治疗前、治疗中及随访阶段均应做好相关监测工作,如发现不良事件发生,应及时干预,保障患者用药安全。

参考文献

[1] LUGOVIĆ-MIHIĆ L, ĆESIĆ D, VUKOVIĆ P, et al. Melanoma development: current knowledge on melanoma pathogenesis[J]. Acta Dermatovenerol Croat, 2019, 27(3): 163-168.

[2] GEROSA L, CHIDLEY C, FRÖHLICH F, et al. Receptor-driven ERK pulses reconfigure MAPK signaling and enable persistence of drug-adapted BRAF-mutant melanoma cells[J]. Cell Syst, 2020, 11(5): 478-494. e9.

[3] ROBERT C, GROB J J, STROYAKOVSKIY D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2019, 381(7): 626-636.

[4] 周晓莺, 孙国君. 曲美替尼联合达拉非尼对比维莫非尼治疗伴有 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤的成本-效用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(17): 1830-1833.

[5] 蒙龙, 唐学文, 季欢欢, 等. 他汀类药物相关不良反应的信号挖掘与评价——基于美国 OpenFDA 公共数据开放项目的数据挖掘研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(2): 244-248.

[6] SUBEESH V, MAHESWARI E, SINGH H, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in US food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 21-26.

[7] PENG L, XIAO K, OTTAVIANI S, et al. A real-world disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for baricitinib[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(11): 1505-1511.

[8] ANG P S, CHEN Z J, CHAN C L, et al. Data mining spontaneous adverse drug event reports for safety signals in Singapore-a comparison of three different disproportionality measures[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(5): 583-590.

[9] CHIAPPINI S, VICKERS-SMITH R, GUIRGUIS A, et al. Pharmacovigilance signals of the opioid epidemic over 10 years: data mining methods in the analysis of pharmacovigilance datasets collecting adverse drug reactions (ADRs) reported to Eudra

Vigilance (EV) and the FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(6): 675.
[10] AHMED I, PONCET A. PhViD: an R package for pharmacovigilance signal detection. R Package version 1. 0. 8 [EB/OL]. [2022-11-01]. https://cran. r-project. org/web/packages/PhViD/citation. html.
[11] 吴邦华, 闫康, 陈力. 达沙替尼和伊马替尼的不良反应信号检测研究[J]. 中国药房, 2018, 29(20): 2840-2844.
[12] LE CALVEZ B, LE BRIS Y, HERBRETEAU G, et al. *RAS* mutation leading to acquired resistance to dabrafenib and trametinib therapy in a multiple myeloma patient harboring BRAF mutation [J]. EJHaem, 2020, 1(1): 318-322.
[13] HOLDERFIELD M, NAGEL T E, STUART D D. Mechanism and consequences of RAF kinase activation by small-molecule inhibitors [J]. Br J Cancer, 2014, 111(4): 640-645.
[14] LONG G V, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(20): 1877-1888.
[15] OUELLET D, GIBIANSKY E, LEONOWENS C, et al. Population pharmacokinetics of dabrafenib, a BRAF inhibitor: effect of dose, time, covariates, and relationship with its metabolites[J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(6): 696-706.
[16] KIM H Y, DUONG J K, GONZALEZ M, et al. Pharmacokinetic and cytokine profiles of melanoma patients with dabrafenib and trametinib-induced pyrexia [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(4): 693-704.
[17] SCHAEFER H, RÜBBEN A, ESSER A, et al. A distinct four-value blood signature of pyrexia under combination therapy of malignant melanoma with dabrafenib and trametinib evidenced by an algorithm-defined pyrexia score [J]. PLoS One, 2022, 17(8): e0273478.
[18] HORSEMAN M, PANAHI L, UDEANI G, et al. Drug-Induced hyperthermia review[J]. Cureus, 2022, 14(7): e27278.
[19] THAWER A, MILLER W H Jr, GREGORIO N, et al. Management of pyrexia associated with the combination of dabrafenib and trametinib: Canadian consensus statements[J]. Curr Oncol, 2021, 28(5): 3537-3553.
[20] TORRES-NAVARRO I, DE UNAMUNO-BUSTOS B, BOTELLA-ESTRADA R. Systematic review of BRAF/MEK inhibitors-induced severe cutaneous adverse reactions (SCARs) [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35(3): 607-614.
[21] FRANCIS J H, HABIB L A, ABRAMSON D H, et al. Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy: differences from central serous chorioretinopathy [J]. Ophthalmology, 2017, 124(12): 1788-1798.
[22] BRONTE E, BRONTE G, NOVO G, et al. What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment [J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 35589-35601.
[23] MINCU R I, MAHABADI A A, MICHEL L, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(8): e198890.
[24] GLEN C, TAN Y Y, WATERSTON A, et al. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: *JACC*: *CardioOncology* state-of-the-art review [J]. JACC CardioOncol, 2022, 4(1): 1-18.

(收稿日期:2022-11-01 修回日期:2022-12-14)

(上接第 491 页)

[3] 曾双双, 王栋, 刘万里, 等. 基于“医-药-护”预警监控系统的合理安全输液整合管理实践[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(7): 746-751.
[4] 解晓帅, 潘筱琳, 贺雪梅, 等. 持续质量改进在降低临床全肠外营养混合液医嘱不合理率的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(10): 1114-1118.
[5] 张玉, 赵杰, 童荣生, 等. 质子泵抑制剂优化应用专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(21): 2195-2213.
[6] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:4-14.
[7] FORGACS I, LOGANAYAGAM A. Overprescribing proton pump inhibitors[J]. BMJ, 2008, 336(7634): 2-3.
[8] 黄瑾,刘正跃,田泾. 长期大剂量使用质子泵抑制剂的严重不良反应和药学监护[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(20):1648-1651.
[9] 史晓晓, 郑松柏. 质子泵抑制剂长期应用的安全性研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(6): 387-392.
[10] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2019 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2020,6(1):16-47.
[11] CHALABI M, CARDONA A, NAGARKAR D R, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials [J]. Ann Oncol, 2020, 31(4): 525-531.
[12] GUO Z H, DU Q, YE X, et al. Concomitant administration of gastric acid suppression might attenuates the clinical efficacy of gefitinib: a single cancer center retrospective study [J]. J Chin Pharm Sci, 2020, 29(3): 192-198.
[13] 谢昀珮. 骨科围术期预防性应用抗菌药物的综合干预效果分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(4): 628-630.
[14] 饶智明, 谢志芬, 张映娜. 干预性抗菌药物治疗对骨科围术期预防感染及炎症因子水平的影响[J]. 北方药学, 2020, 17(2): 149-150.
[15] 周琰, 范俊杰, 程学芳. 临床药师参与内分泌科全医嘱审核结果分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(11): 136-139.
[16] 李春华, 郑晓娴, 虞勋, 等. 医院中心审方辅助系统及审方药师对医嘱监测的结果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(12): 1200-1203.
[17] 王仲萍, 徐萌欣. 静脉用药集中调配中心临床药师医嘱前置审核工作模式的探索[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(2): 226-228.
[18] 张倢, 王永, 石新, 等. 基于 SBAR 沟通模式的 PIVAS 药师临床实践[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3): 309-313.
[19] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程的通知:国卫办医函〔2021〕474 号[EB/OL]. (2021-09-03)[2022-08-06]. http://www. nhc. gov. cn/yzygj/s7659/202109/a91498010ba74db5a752fb1b12d21b98. shtml.

(收稿日期:2022-08-06 修回日期:2022-11-03)