

基于 FAERS 对奈拉替尼安全警戒信号挖掘与分析

王慧冰,任文静,张婉璐,付桂英

(中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科,北京 100071)

[摘要] **目的:**基于美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库挖掘奈拉替尼的安全警戒信号,为临床安全用药提供参考。**方法:**收集 FAERS 数据库 2017 年第 3 季度至 2021 年第 3 季度的奈拉替尼不良事件数据,利用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和比例报告比值比(PRR)法进行数据挖掘。**结果:**共收集到奈拉替尼为首要怀疑药物的不良事件报告 1 362 份,挖掘出奈拉替尼不良事件信号 96 个;排除非药品不良反应信号后得到信号 71 个,累及 13 个系统。其中说明书中未提及的新信号共 48 个,累积 12 个系统。胃肠道系统不良事件共 2 186 例,产生 25 个信号;实验室检查的新信号占其系统信号总数的 85.71%。日剂量并非胃肠道系统和实验室检查不良反应发生的独立危险因素。Logistic 回归结果显示,疗程 ≤ 7 d 是发生胃肠道反应的独立危险因素,结果具有统计学意义($P=0.008$);相对于疗程 ≤ 7 d,疗程 1~3 个月是发生实验室检查不良事件的独立危险因素 OR=4.288,95% CI 为 1.342~13.703($P=0.014$)。**结论:**无论以何日剂量用药都需要关注不良反应,用药疗程对奈拉替尼不良反应发生风险存在重要意义,临床使用时应加强药学监护。

[关键词] 奈拉替尼;不良事件;美国 FDA 不良事件报告系统;信号挖掘

[中图分类号] R969.3;R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)01-0103-07

Mining and analysis of security alert signals of neratinib based on FAERS

WANG Hui-bing, REN Wen-jing, ZHANG Wan-lu, FU Gui-ying

(Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

[Abstract] **Objective:** To mine the security alert signals of neratinib based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database to provide a reference for the safety of clinical medication. **Methods:** The adverse drug event (ADE) signals data of neratinib from the FAERS database from the third quarter of 2017 to the third quarter of 2021 were collected. The data mining was performed using the reporting odds ratio (ROR) and the proportional reporting ratio (PRR) in the proportional imbalance method. **Results:** A total of 1 362 ADE reports with neratinib as the primary suspected drug were collected, and 96 neratinib ADE signals were mined; 71 signals were obtained after excluding non-adverse drug reaction signals, involving 13 systems. Among them, a total of 48 new signals were not mentioned in the instructions, accumulating 12 systems. Gastrointestinal disorders ADE entries totaled 2 186 cases, generating 25 signals; new signals from investigations accounted for 85.71% of their total system signals. Daily dose was not an independent risk factor for the occurrence of gastrointestinal disorders and investigations ADE. Logistic regression results showed that a course of treatment ≤ 7 days was an independent

[基金项目] 中国研究型医院学会药物评价专委会《临床重点药品的使用监测和评价研究专项 2021》委托项目(Y2021FH-YWJP01-103)

[作者简介] 王慧冰,女,硕士,主管药师,主要从事临床药学和医院药学研究。联系电话:(010)66947565,E-mail:shining618@126.com。

[通讯作者] 付桂英,女,主任药师,主要从事医院药学研究。联系电话:(010)66947531,E-mail:fuhaha12@163.com。

risk factor for the occurrence of gastrointestinal disorders, with statistically significant results ($P = 0.008$); compared to a course of treatment ≤ 7 days, a course of treatment 1 to 3 months was an independent risk factor for the occurrence of investigations ADE (OR = 4.288, 95% CI of 1.342 to 13.703; $P = 0.014$). **Conclusion:** No matter what daily dose is used, adverse reactions need to be paid attention to. The duration of medication is of great significance to the risk of adverse reactions of neratinib, and pharmaceutical care should be strengthened during clinical medication.

[Key words] neratinib; adverse events; FDA adverse event reporting system; signal mining

奈拉替尼是一种口服的表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER)-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 可同时抑制 HER 以及 PI3K/AKT 和 RAS/RAF 等多种靶点和信号传导通路^[1], 2017 年奈拉替尼获得美国 FDA 批准用于 HER-2 阳性早期乳腺癌的强化辅助治疗, 2020 年 2 月 25 日, 美国 FDA 批准奈拉替尼联合卡培他滨治疗转移后接受过 ≥ 2 种抗 HER-2 治疗的晚期或转移性 HER-2 阳性乳腺癌患者, 并纳入《美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南》^[2] 推荐。2020 年 4 月奈拉替尼获批在我国上市, 国内获批适应症为用于 HER-2 阳性的早期乳腺癌成年患者, 在接受含曲妥珠单抗辅助治疗之后的强化辅助治疗^[3], 《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》^[4] 和《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南》^[5] 推荐, 对于已完成曲妥珠单抗治疗且存在复发风险的 HER-2 阳性乳腺癌患者, 可考虑序贯奈拉替尼治疗 1 年。

奈拉替尼说明书^[6] 不良反应警示腹泻和肝毒性, 受限于上市前研究的局限性以及上市时间短等因素, 通过对上市后不良事件 (adverse drug event, ADE) 上报数据的挖掘提示临床用药风险十分必要。本研究基于美国 FDA 不良事件数据库对该药品安全警戒信号进行挖掘与分析, 探究其在真实世界的安全性, 评价相关危险因素, 以期为临床安全合理用药及上市后安全评价提供参考。

资料与方法

1 数据来源

本研究数据来源于美国药监局不良事件报告系统 (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库。收集 2017 年第 3 季度至 2021 年第 3 季度共 17 个季度的美国信息互

换标准代码 (American standard code for information interchange, ASCII) 数据包导入 ACCESS。

2 数据处理

共获得 7 296 599 份报告进行信号挖掘, 参考美国 FDA 的建议进行数据清洗, 得到 6 803 833 份有效报告; 检索通用名“neratinib”与商品名“Nerlynx”共得到 2 494 份报告, ADE 中为首要怀疑药物 (primary suspect drug, PS) 的报告 1 362 份。对于报告中的 ADE 名称, 采用国际医学用语词典 (medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) 的首选术语 (preferred term, PT)^[7] 进行规范化编码。

3 信号检测方法

药物上市后安全性评价中, 比例失衡算法是针对 SRS 数据库最常用的分析方法之一^[8], 比例失衡算法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和比例报告比值比 (proportional reporting ratio, PRR) 法常见于确定药物与 ADE 之间潜在关联的方法^[9], 此 2 种算法一致性良好^[10]。本研究采用 ROR 法和 PRR 法对奈拉替尼的 ADE 信号进行挖掘, 风险信号检测满足以下条件则可记为 1 个信号: ① 报告数 ≥ 3 。② ROR 95% 置信区间 (CI) 下限 > 1 ; PRR 95% CI 下限 > 1 。③ $\chi^2 > 4$ 。算法基于比例不平衡算法列表, 具体公式见表 1 和表 2, 其中 a 表示目标药物目标不良反应例数、b 表示目标药物其他不良反应例数、c 表示其他药物目标不良反应例数、d 表示其他药物其他不良反应例数。

表 1 比例失衡法 2 × 2 列联表

项目	目标不良事件	其他不良事件	合计
目标药物	a	b	a + b
其他药物	c	d	c + d
合计	a + c	b + d	a + b + c + d

表 2 ROR 法与 PRR 法公式及阈值

方法	计算公式	信号纳入标准
ROR	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$ $95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	95% CI > 1 $a \geq 3$ $\chi^2 > 4$
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}\right)}$ $95\% CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}}$	95% CI > 1 $a \geq 3$ $\chi^2 > 4$

4 信号分析

分析信号检测结果,针对 ADE 报告数最多的累及系统器官分类(system organ class, SOC)和说明书中未被提及的首选术语(preferred term, PT)及新信号占比最多的 SOC 展开分析。以日用药剂量、用药疗程作为影响因素归纳信息,剔除不完整报告。对分类计数资料应用 SPSS 26.0 进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,即目标 SOC 相对其他 SOC 在某因素中分布有显著性。将有统计学意义的因素进行

Logistic 回归,分类变量以得到进一步量化危险因素。

结 果

1 信号检测结果

共筛选出 1 362 份奈拉替尼为首要怀疑药物的不良反应报告,5 037 条不良反应,经 ROR 法和 PRR 法得到信号 96 个;排除非药品不良反应 PT 后得到信号 71 个,累及 13 个 SOC,各系统 ADE 具体分布见表 3。

表 3 奈拉替尼致各系统 ADE 信号

累及系统器官分类	首选术语	累积不良反 应数量/例	信号数 量/个	新信号 数量/个
胃肠系统疾病	便秘、气胀、肠炎、暖气、恶心、粪便淡、粪便软、腹部不适、腹部疼痛、腹泻、腹胀、口渴、口干、咽干、口腔炎、口腔黏膜水泡、呕吐、呕血、上腹痛、胃肠道异响、胃食管返流、胃酸过多、消化不良、早饱、直肠出血	2 186	25	16
全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳、衰弱、死亡	515	3	1
代谢及营养类疾病	脱水、食欲下降、体重下降	329	3	0
各类神经系统疾病	味觉障碍、头晕、头痛	166	3	2
皮肤及皮下组织类疾病	甲剥离、甲折断、痤疮样皮疹、指甲变色、皮肤龟裂、皮疹脓疱、指甲病变、毛发生长异常、掌跖感觉丧失性红斑综合征、全身性皮疹、痤疮、皮疹	141	12	9
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌肉痉挛、骨痛	65	2	1
实验室检查	血电解质下降、血液钾减少、血尿素增加、电解质失衡、血镁减少、血铁减少、谷丙转氨酶增加	59	7	6
肾脏及泌尿系统疾病	膀胱痉挛、肾功能检查异常、肾小球滤过率下降、排尿困难、尿路感染	51	5	3
呼吸系统、胸及纵隔疾病	打鼾、鼻腔干燥、鼻衄、口咽痛	38	4	3
肝胆系统疾病	肝炎、肝酶增加	26	2	2
感染及侵袭类疾病	病毒性肠胃炎、术后伤口感染	10	2	2
眼器官疾病	眼睑缘硬皮、眼分泌物	8	2	2
精神病类	思想消极	3	1	1

由表 3 可见,说明书中提及的 13 个 SOC 均被检测到信号,其中说明书中未提及的新信号共 48 个,约占信号总数的 67.61%,累及 12 个 SOC,占全

部相关 SOC 系统的 92.31%。信号强度排序前 50 的 ADE 信号见表 4。

表 4 奈拉替尼强度排序前 50 位的 ADE 信号

信号名称	例数	ROR	95% CI 下限	PRR	95% CI 下限	有无提及
早饱	3	22.83	7.34	22.82	7.34	无
血电解质下降	3	22.28	7.16	22.27	7.16	无
甲剥离	3	21.06	6.77	21.05	6.77	无
膀胱痉挛	3	19.90	6.4	19.89	6.4	无
甲折断	14	17.33	10.25	17.29	10.24	无
胃肠道异响	7	17.13	8.15	17.11	8.15	无
腹泻	858	15.75	14.65	13.58	12.77	有
粪便淡	3	15.49	4.98	15.48	4.98	无
眼睑缘硬皮	3	12.03	3.87	12.02	3.87	无
思想消极	3	11.71	3.77	11.70	3.77	无
痤疮样皮疹	6	11.27	5.06	11.26	5.06	无
便秘	220	10.97	9.59	10.60	9.31	有
血液钾减少	29	10.73	7.45	10.68	7.43	无
指甲变色	4	10.39	3.9	10.39	3.9	无
脱水	85	7.79	6.29	7.69	6.23	有
食欲下降	171	7.75	6.66	7.56	6.52	有
打鼾	3	7.40	2.38	7.40	2.38	无
粪便软	6	7.39	3.32	7.39	3.32	无
肠炎	5	7.11	2.96	7.11	2.96	无
消化不良	58	7.01	5.41	6.95	5.38	有
鼻腔干燥	4	7.01	2.63	7.00	2.63	无
肾功能检查异常	3	6.77	2.18	6.77	2.18	无
皮肤龟裂	11	6.59	3.64	6.58	3.64	有
皮疹脓疱	4	6.52	2.44	6.51	2.44	无
恶心	406	6.20	5.61	5.84	5.32	有
眼分泌物	5	5.69	2.37	5.69	2.37	无
腹胀	51	5.50	4.17	5.46	4.15	有
口干	35	5.31	3.81	5.29	3.8	有
血尿素增加	6	5.17	2.32	5.16	2.32	无
呕吐	192	4.97	4.3	4.84	4.21	有
肾小球滤过率下降	6	4.94	2.22	4.94	2.22	无
指甲病变	4	4.94	1.85	4.93	1.85	有
毛发生长异常	3	4.76	1.53	4.76	1.53	无
口腔黏膜水泡	3	4.76	1.53	4.76	1.53	无
口腔炎	28	4.63	3.19	4.61	3.19	有
疲劳	346	4.63	4.15	4.41	3.98	有
上腹痛	79	4.26	3.41	4.22	3.39	无
气胀	21	4.20	2.74	4.19	2.73	无
胃食管返流疾病	30	3.93	2.75	3.92	2.74	无
嗝气	5	3.91	1.63	3.91	1.63	无
病毒性肠胃炎	7	3.87	1.84	3.87	1.84	无
腹部疼痛	80	3.86	3.1	3.82	3.08	有
腹部不适	66	3.84	3.01	3.81	2.99	无
电解质失衡	4	3.83	1.44	3.82	1.44	无
术后伤口感染	3	3.75	1.21	3.75	1.21	无
口渴	5	3.65	1.52	3.65	1.52	无
胃酸过多	4	3.51	1.32	3.51	1.32	无
味觉障碍	17	3.38	2.1	3.37	2.1	无
血镁减少	3	3.38	1.09	3.38	1.09	无
呕血	7	3.28	1.56	3.28	1.56	无

2 信号分析结果

胃肠道系统 (gastrointestinal disorders) ADE 共 2 186 例,产生 25 个信号;实验室检查 (investigations) 的新信号占其系统信号总数的 85.71%。将 1 362 份报告筛选出相关信息完整的 374 份完整报告进行单因素分析。

2.1 胃肠道系统的单因素分析结果 对胃肠道系统 ADE 与其他系统 ADE 影响因素比较结果见表 5。

表 5 胃肠道系统 ADE 与其他系统 ADE 影响因素比较结果

项目	不良反应发生/例次 (%)		χ^2	P
	胃肠道系统	其他系统		
日剂量/mg			2.515	0.641 95
< 120	11(3.65)	2(2.74)		
120	24(7.97)	7(9.59)		
160	7(2.33)	4(5.48)		
200	3(1.00)	1(1.37)		
240	256(85.05)	59(82.19)		
疗程			14.941	0.004 83
≤7 d	90(29.90)	9(12.33)		
≥8 d,且<1个月	113(37.54)	32(43.84)		
≥1个月,且<3个月	69(22.92)	16(21.92)		
≥3个月,且<6个月	12(3.99)	6(8.22)		
≥6个月	17(5.65)	10(13.70)		

由表 5 可见,与其他系统 ADE 相比较,患者的用药疗程对胃肠道系统 ADE 的影响有统计学意义 ($P < 0.05$);患者用药日剂量对胃肠道系统 ADE 的影响未见统计学意义 ($P > 0.05$)。现有信息完整的 ADE 报告中,胃肠道系统和其他系统日剂量 240 mg 占比均超过 80%。可见真实世界已经发生胃肠道系统不良反应的患者中,超过 80% 使用的是说明书建议的治疗剂量。对于已经发生 ADE 的患者人群,日剂量并非胃肠道系统 ADE 的独立影响因素。Logistic 回归结果显示,疗程 ≤7 d 是发生胃肠道反应的危险因素,结果具有统计学意义 ($P = 0.008$),见表 6。

表 6 不同疗程胃肠道系统 ADE 的 Logistic 回归结果

项目	显著性	Exp(B)	Exp(B) 的 95% CI	
			下限	上限
≤7 d	0.008			
≥8 d,且<1个月	0.010	0.353	0.160	0.778
≥1个月,且<3个月	0.060	0.431	0.180	1.034
≥3个月,且<6个月	0.008	0.200	0.060	0.661
≥6个月	0.001	0.170	0.060	0.481

2.2 实验室检查的单因素分析结果 实验室检查信号包括血电解质下降、电解质失衡、血液钾减少、血镁减少、血铁减少、血尿素增加、丙氨酸转氨酶增加,提示电解质水平是奈拉替尼说明书中未被提及的不良反应,值得引起重视。对实验室检查 ADE 与其他系统 ADE 影响因素比较结果见表 7。

表 7 实验室检查 ADE 与其他系统 ADE 影响因素比较结果

项目	不良反应发生/例次 (%)		χ^2	P
	实验室检查	其他系统		
日剂量/mg			0.113	0.990 23
< 120	1(3.45)	12(3.48)		
120 ~ 159	2(6.90)	29(8.41)		
160 ~ 239	1(3.45)	14(4.06)		
240	25(86.21)	290(84.06)		
疗程			10.596	0.014 12
≤7 d	4(13.79)	95(27.54)		
≥8 d,且<1个月	11(37.93)	134(38.84)		
≥1个月,且<3个月	13(44.83)	72(20.87)		
≥3个月	1(3.45)	44(12.75)		

由表 7 可见,与其他系统 ADE 相比较,患者的用药疗程对实验室检查 ADE 的影响有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究结果显示,患者的日剂量对实验室检查 ADE 的影响未见统计学意义 ($P > 0.05$)。对现有信息完整的 ADE 报告分析可见,真实世界已经发生 ADE 的患者人群中,日剂量并非实验室检查 ADE 发生的独立影响因素。Logistic 回归结果显示,相对于疗程 ≤7 d,疗程 ≥1 个月且 <3 个月是发生实验室检查 ADE 的独立危险因素 (OR = 4.288, 95% CI 为 1.342 ~ 13.703),即发生实验室检查 ADE 的可能性是疗程 ≤7 d 的 4.288 倍,结果具有统计学意义 ($P = 0.014$),详见表 8。

表 8 不同疗程实验室检查 ADE 的 Logistic 回归结果

项目	显著性	Exp(B)	Exp(B) 的 95% CI	
			下限	上限
≤7 d	0.026			
≥8 d,且<1个月	0.265	1.950	0.603	6.308
≥1个月,且<3个月	0.014	4.288	1.342	13.703
≥3个月	0.586	0.540	0.059	4.971

讨 论

考虑到可能联合应用的化学治疗药物,如 Saura 等^[11] 研究中奈拉替尼联合卡培他滨治疗晚期或转移性乳腺癌,本研究将奈拉替尼作为首要怀疑药物的报告纳入,以尽量减少相关干扰因素。92.31% 的 SOC 中存在占信号总数 67.61% 的新信号,提示我们关注真实世界不良反应的重要性、必要性和紧迫性。

Chan 等^[12] 研究表明,93% 的患者在治疗的第一个月出现腹泻。腹泻是 TKI 药物最常见的不良反应,其可能的机制之一是 TKI 抑制肠上皮的 EGFR 下游信号,导致生长和再生减少;可能的机制之二是 TKI 逆转氯化物分泌中的 EGFR 阴性调节,并激活细胞外膜钾离子通道,导致氯化物分泌腹泻^[13]。咯哌丁胺预防治疗相对安全和有效,是目前奈拉替尼相关腹泻管理的一线治疗选择。对于预防治疗后仍然持续出现的腹泻,二线治疗药物包括复方地芬诺酯、奥曲肽、必要的抗生素治疗^[1]。奈拉替尼引起大量腹泻,美国临床肿瘤学会(ASCO)建议必须预防腹泻^[14]。Barcenás 等^[15] 研究表明,控制腹泻事件可以通过咯哌丁胺的早期干预,有助于改善奈拉替尼治疗的长期依从性。通过预防治疗或奈拉替尼的剂量递增至建议剂量 240 mg 的主动腹泻管理可以降低奈拉替尼相关腹泻的发生率、持续时间和严重程度。2021 年 6 月 28 日美国 FDA 变更说明书建议早期乳腺癌和转移性乳腺癌患者均可考虑剂量递增办法^[6],对奈拉替尼进行为期 2 周的剂量升级,即第 1 周每天 120 mg、第 2 周每天 160 mg、第 3 周及以后为每天 240 mg。根据临床需要使用止泻药物、液体和电解质进行治疗,并按建议进行奈拉替尼的剂量调整。对于出现 4 级腹泻或最大减量后出现 ≥ 2 级腹泻的患者,永久停用奈拉替尼。美国 FDA 批准的说明书建议对不进行剂量递增办法使用奈拉替尼的患者进行腹泻预处理^[6],即自服药首剂起 56 d 内使用咯哌丁胺预防腹泻,根据用药周期进行咯哌丁胺的频次调整,9 周后咯哌丁胺的使用视患者腹泻情况而定。

本研究认为,即使腹泻预处理在先,仍然需要密切关注胃肠道系统不良反应,尤其是除腹泻外的如上腹痛(abdominal pain upper)、腹部不适(abdominal discomfort)、胃食管反流疾病(gastroesophageal reflux disease)、胃肠胀气(flatulence)、直肠出血(rectal

haemorrhage)、胃肠道异响(gastrointestinal sounds abnormal)、呕血(haematemesis)、粪便软(faeces soft)、肠炎(enteritis)、嗝气(eructation)、口渴(thirst)、胃酸过多(hyperchlorhydria)、早饱(early satiety)、粪便色淡(faeces pale)、口腔黏膜水泡(oral mucosal blistering)、口干(dry throat)等当前说明书尚未报道的胃肠道系统不良反应。统计结果显示,对于已经发生不良反应的患者人群中,奈拉替尼的日剂量可能并非胃肠道不良反应发生的相关危险因素($P > 0.05$)。这可能与奈拉替尼药动学特点相关。在每天 40 ~ 400 mg 的剂量范围内,奈拉替尼的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)增加不与剂量成正比^[6],提示我们在胃肠道相关不良反应中,无论以何剂量用药都需要得到关注。相较于日剂量的影响,用药疗程也是不可忽视的。真实世界发生不良反应的患者人群中,在疗程 ≤ 7 d 发生胃肠道不良反应的危险是明确的($P < 0.05$)。

本研究重点关注的实验室检查类不良反应主要为电解质紊乱相关,不排除与奈拉替尼的胃肠道系统不良反应存在相关性,提示临床在关注患者胃肠道不良反应的同时需要密切监护患者电解质水平,注意相关实验室检查的必要性。

奈拉替尼主要在肝脏中被 CYP3A4 代谢,其肝脏系统不良反应可能与这一药动学特点相关。对于肝功能轻度、中度(child pugh A 或 B)的患者,不建议修改剂量,严重肝功能损害的患者,可将奈拉替尼起始剂量减少至 80 mg。邓茜等^[16] Meta 分析指出奈拉替尼用于治疗乳腺癌后,严重级别的丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高和恶心的发生率没有明显变化。美国 FDA 说明书重视奈拉替尼肝脏系统不良反应,建议每 3 个月进行 1 次肝脏相关血液检查,并列举一系列可能的肝脏系统不良反应,建议患者一旦有此类迹象或症状立即联系医务工作者,可根据患者肝脏受损程度调整用药方案。本研究除肝脏系统不良反应外,还挖掘出肾脏及泌尿系统疾病(renal and urinary disorders)同样需要密切监护相关血液检查,尤其是肾功能、肾小球滤过率等。

由于奈拉替尼的药动学特点,可能与其产生相互作用的药品较为明确。如与抑酸药(质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂)同时服用时建议间隔至少 2 h;尽量避免与酮康唑、维拉帕米、氟康唑、利福平等中强度 CYP3A4 抑制剂、CYP3A4 诱导剂合用;与 p-糖

蛋白底物同时服用时,需要对地高辛等治疗窗窄的药品加强血药浓度监测。提示临床对于此类患者密切监护不良反应并及时上报。

本研究通过对 FAERS 数据库奈拉替尼不良反应信号的数据挖掘和分析,发现血电解质下降、血液钾减少、血尿素增加、电解质失衡、血镁减少、血铁减少等新的不良反应,并且发现实验室检查的不良反应发生可能与疗程相关,疗程为 1~3 个月的患者发生危险相对较高,临床用药中需加强监护。但是本研究受限于 FAERS 数据库,可能存在人群偏倚、漏报、信息不完整报告较多、缺少不良反应等级等情况。2022 年奈拉替尼进入国家医保目录,我国人群的真实世界研究可持续关注,临床用药过程中需加强不良反应上报意识,为患者用药安全提供进一步基础数据。

[参 考 文 献]

[1] 王晓稼. 奈拉替尼的安全性管理进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2020,35(2): 95-99.

[2] NCCN. Clinical Practice Guidel-ines in Oncology of Breast Cancer Version 2. 2022[EB/OL]. (2022-02)[2022-03-23]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 马来酸来那替尼片(JXHS1800039)说明书[EB/OL]. (2021-09-10)[2022-03-22]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarket-page?acceptidCODE=f141de4cb78b69105a1cbca847f4ca07>.

[4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.

[5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南-2020, 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.

[6] FDA. FDA-Approved Drugs [EB/OL]. [2022-03-18]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

[7] Medical Dictionary for Regulatory Activities. Welcome to MedDRA | MedDRA [EB/OL]. [2022-03-12]. <https://www.meddra.org/>.

[8] 唐学文. 基于自发呈报系统的免疫检查点抑制剂上市后安全性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.

[9] MORELAND-HEAD LN, COONS JC, SEYBERT AL, et al. Use of disproportionality analysis to identify previously unknown drug-associated causes of cardiac arrhythmias using the food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) database [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(4): 341-348.

[10] 郑冬妮, 周后凤, 任常谕, 等. 塞瑞替尼不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国药房, 2021, 32(2): 236-240.

[11] SAURA C, OLIVEIRA M, FENG YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3138-3149.

[12] CHAN A, DELALOGUE S, HOLMES FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 367-377.

[13] XUHONG JC, QI XW, ZHANG Y, et al. Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(10): 2103-2119.

[14] DENDULURI N, CHAVEZ-MACGREGOR M, TELLI ML, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(23): 2433-2443.

[15] BARCENAS CH, HURVITZ SA, PALMA JAD, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1223-1230.

[16] 邓茜, 李柏群, 黄道秋, 等. 来那替尼治疗乳腺癌引起肝毒性和胃肠道不良反应风险的 Meta 分析[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2019, 13(2): 98-106.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-04-11