

洛拉替尼的药物不良事件信号挖掘与分析^Δ

龙霞^{1*}, 黄孟文², 蒲诗云¹, 王利辰³, 唐梦蛟⁴, 周后凤^{1#}(1.成都市第五人民医院药剂科, 成都 611130; 2.成都中医药大学药学院, 成都 611137; 3.川北医学院药学院, 四川南充 637100; 4.西南医科大学药学院, 四川泸州 646000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)20-2513-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.20.12



摘要 目的 为临床安全使用洛拉替尼提供参考。方法 采用报告比值比(ROR)法、英国药品和保健品管理局综合标准法(简称“MHRA法”)和贝叶斯可信区间递进神经网络(BCPNN)法,对美国FDA不良事件报告系统(FAERS)中2019年第1季度至2022年第4季度关于洛拉替尼的数据进行药物不良事件(ADEs)信号检测。结果与结论 3种方法检出重叠的关于洛拉替尼的ADEs信号114个,其中说明书未提及的新的可疑ADEs信号73个。临床在使用洛拉替尼时,应特别关注发生例数和信号数均较多的ADEs,如各类神经系统疾病,精神类疾病,呼吸系统、胸及纵隔疾病等,临床表现包括脑水肿、脑梗死、肺动脉高压、缄默症、性欲降低、胸腔积液等。说明书中未提及的移动性血栓性静脉炎、放射性坏死、缄默症、膀胱输尿管反流在特异度高的BCPNN法检测中信号强度均为较强,也应引起临床重视。

关键词 洛拉替尼;药物不良事件;信号挖掘

Mining and analysis of lorlatinib-induced adverse drug event signals

LONG Xia¹, HUANG Mengwen², PU Shiyun¹, WANG Lichen³, TANG Mengjiao⁴, ZHOU Houfeng¹(1. Dept. of Pharmacy, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 3. College of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637100, China; 4. College of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide references for the safe use of lorlatinib in clinical practice. **METHODS** The reporting odds ratio (ROR) method, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency comprehensive standard method (referred to as “MHRA method”) and the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method were used to detect adverse drug events (ADEs) signals of lorlatinib in the FDA Adverse Event Reporting System from the first quarter of 2019 to the fourth quarter of 2022. **RESULTS & CONCLUSIONS** Totally 114 overlapping ADEs signals of lorlatinib were detected by the three methods, among which there were 73 new suspicious ADEs signals which were not covered in the instruction of lorlatinib. When using lorlatinib in clinical practice, special attention should be paid to ADEs with a high number of cases and signals, such as various neurological diseases, psychiatric diseases, respiratory system, thoracic and mediastinal diseases; clinical manifestations included cerebral edema, cerebral infarction, pulmonary hypertension, mutism, decreased sexual desire, pleural effusion. The signals of mobile thrombophlebitis, radiation necrosis, mutism, vesicoureteral reflux not mentioned in the instructions were all strong in BCPNN detection with high specificity, to which we should pay attention in clinical application.

KEYWORDS lorlatinib; adverse drug event; signal mining

^Δ基金项目 国家自然科学基金项目(No.82003828);成都市卫生健康委员会医学科研课题(No.2021006)

*第一作者 主管药师。研究方向:临床药学、药物警戒。电话:028-82726075。E-mail:scdxhxyyx@163.com

#通信作者 主任药师。研究方向:医院药学。电话:028-82726075。E-mail:510823751@qq.com

肺癌是全球发病率第二、死亡率第一的癌症,也是我国发病率和死亡率最高的肿瘤^[1]。2022年估计我国新确诊肺癌病例870 982例,死亡病例766 898例^[2]。肺癌可以分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)两种类型,其中NSCLC占大多数,

占比约85%^[3]。研究发现,晚期NSCLC病例中有3%~7%的患者会发生ALK基因重排,大约70%的ALK重排患者会发生颅内转移,这也是晚期NSCLC死亡率高的主要原因^[4]。洛拉替尼(lorlatinib),又称劳拉替尼,是第三代NSCLC治疗药物,对ALK和c-ros原癌基因1双重受体酪氨酸激酶具有强抑制作用^[5]。第一、二代的间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)均为无环类、长链状化合物,而洛拉替尼采用了完全不同的小分子大环酰胺结构。该结构的创新,使其能够克服更广泛的ALK抗性突变,包括G1202R;且与早期的TKI相比,洛拉替尼还具有良好的中枢神经系统渗透性^[4]。美国FDA于2015年10月授予洛拉替尼罕见用药认定;2017年4月又给其NSCLC突破性治疗药资格和优先审评的待遇,于2018年11月2日批准其上市,用于ALK阳性NSCLC的二线治疗^[5]。2022年4月,洛拉替尼在我国获批上市,适用于ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗;之后,该药又被纳入我国《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》。一般情况下,药品进入医保目录后的第1年都伴随着销售额的快速增长^[6];随着临床使用量的增加,其在上市后不良反应监测期发现的不良反应表现症状也越来越多。尽早识别相关的不良反应,更有利于通过合理监测、早期发现、及时干预等手段使药物不良事件(adverse drug events, ADEs)后果最小化,患者获益最大化^[2]。本研究通过对美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)收集的数据进行处理,对洛拉替尼产生的可疑ADEs信号进行挖掘、分析,旨在为国内临床安全使用洛拉替尼提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究资料来源于FAERS,收集2019年第1季度至2022年第4季度共16个季度的数据进行分析。以药物名称为lorlatinib/lorbrena和药物在不良反应中的角色为首要怀疑“PS(primary suspect)”在FAERS中进行检索,得到首要怀疑药物为洛拉替尼的报告。去除重复报告,得到总的ADEs报告数。

1.2 数据处理

采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)(25.0版)中的不良反应术语集的首选术语(preferred terms, PT)和首选系统器官分类(system organ class, SOC)对ADEs进行编码并汉化。

1.3 信号检测方法

目前国际常用的ADEs信号检测方法是而非均衡性测量法,也称比例失衡法。比例失衡法主要包括报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、比例报告比值法(proportional reporting ratio, PRR)法、英国药品和保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)综合标准法(简称“MHRA法”)和贝叶斯可信区间递进神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法等。由于ROR法与PRR法灵敏度、特异度接近,生成的信号完全重合^[7],因此,本研究分别应用ROR法、MHRA法、BCPNN法对收集到的有效ADEs报告进行信号检测。这3种方法均建立在四格表(表1)的基础上,其具体的测量指标、计算公式、信号生成条件见表2。ADEs信号强弱的判断标准见表3。

表1 比例失衡法四格表

药物	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d

表2 3种信号检测方法的检测指标和计算公式

检测方法	检测指标	计算公式	信号生成满足条件
ROR法	ROR	$ROR = \frac{a(c)}{b(d)} = \frac{ad}{bc}$ $SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96SE(\ln ROR)}$	95%CI下限>1; $a \geq 3$
MHRA法	PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)}$	PRR ≥ 2; $a \geq 3$; $\chi^2 \geq 4$
BCPNN法	IC	$IC = \log_e a(a+b+c+d) / ((a+c)(a+b))$ $IC025 = e^{(IC-1.96)(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d})^{0.5}}$	IC025 > 0; $a \geq 3$

CI:置信区间;IC:信息成分。

表3 3种信号检测方法的信号强弱判断标准

信号检测方法	判断标准	信号强度
ROR法	$1 < ROR - 1.96SE < 50$	信号强度较弱
	$50 \leq ROR - 1.96SE < 1000$	信号强度中等
	$ROR - 1.96SE \geq 1000$	信号强度较强
MHRA法	$4 < \chi^2 < 100$	信号强度较弱
	$100 \leq \chi^2 < 1000$	信号强度中等
	$\chi^2 \geq 1000$	信号强度较强
BCPNN法	$0 < IC025 < 1.5$	信号强度较弱
	$1.5 \leq IC025 < 3$	信号强度中等
	$IC025 \geq 3$	信号强度较强

SE:标准误差。

2 结果

2.1 ADEs报告的基本情况

从FAERS数据库获得的数据经过处理后,共得到总的ADEs报告23 514 572份,其中以洛拉替尼为首要怀疑药物的ADEs报告6 918份。采用ROR法共检出211个洛拉替尼ADEs信号,涉及4 239份报告;采用MHRA

法共检出 189 个洛拉替尼 ADEs 信号,涉及 3 737 份报告;采用 BCPNN 法共检出 115 个洛拉替尼 ADEs 信号,涉及 3 290 份报告。

2.2 3 种信号检测方法检出的重叠 ADEs 信号

为尽可能地减少某一种检测方法带来的挖掘结果偏倚,本研究对 3 种信号检测方法均检出的 ADEs 信号进行分析。经统计,3 种方法检出的重叠 ADEs 信号 114 个,累及 15 个主要 SOC,其相应的临床表现(PT)见表 4。其中,累计报告数较多的 PT 包括死亡、进展性肿瘤、血胆

固醇升高、呼吸困难和体重增加等(表 5),信号较强的 PT 包括极低密度脂蛋白升高、高胆固醇血症、进展性肿瘤、高甘油三酯血症和高脂血症等(表 6)。

2.3 ADEs 信号累及的 SOC 分析

依据 MedDRA 对生成信号的 PT 进行 SOC 分类排序,结果,共涉及 15 个 SOC(图 1)。其中,累计报告数较多的 SOC 包括全身性疾病及给药部位各种反应,各类检查,各类神经系统疾病;PT 数较多的 SOC 包括各类检查,各类神经系统疾病和精神病类疾病。

表 4 ADEs 信号累及的主要 SOC 及其临床表现

累及的主要 SOC	PT(报告数/例)	总例数	占比/%
代谢及营养类疾病	高胆固醇血症(90),高甘油三酯血症(59),高脂血症(57),液体滞留(24),血脂异常(18),低蛋白血症(7),体重减轻不足(4)	259	8.12
感染及侵袭类疾病	感染性肺炎(83),感染易感性增加(5),积脓(3),感染性胸腔积液(3)	94	2.95
各类检查	血胆固醇升高(117),体重增加(98),血甘油三酯升高(50),低密度脂蛋白升高(31),血红蛋白降低(30),心电图 QT 间期延长(26),脂质升高(16), γ -谷氨酰转氨酶升高(13),血碱性磷酸酶升高(11),血胆固醇异常(10),血促甲状腺激素升高(8),癌胚抗原升高(8),极低密度脂蛋白升高(8),血乳酸脱氢酶升高(7),淀粉酶升高(6),血肌酐降低(5),体重指数升高(5),高密度脂蛋白降低(5),肿瘤标志物升高(5),脂质异常(5),嗜酸性粒细胞百分比升高(4),纤维蛋白 D-二聚体升高(4),单核细胞百分比升高(4),磁共振成像异常(3),中性粒细胞百分比升高(3),白蛋白/球蛋白比值升高(3),低密度脂蛋白与高密度脂蛋白比值增加(3),低密度脂蛋白异常(3),非高密度脂蛋白胆固醇升高(3)	494	15.49
各类神经系统疾病	认知障碍(81),记忆受损(57),周围神经(53),神经系统病变(43),言语障碍(31),失忆症(21),脑水肿(19),神经毒性(16),失语(16),意识状态改变(15),脑梗死(14),构音不良(13),腕管综合征(10),大脑疾病(9),轻偏瘫(9),脑积水(6),言语缓慢(6),语言障碍(6),颅内动脉瘤(4),大脑缺血(4),小脑萎缩(3),小脑出血(3),外周运动神经元病(3),声带瘫痪(3),白质病变(3)	448	14.05
各类损伤、中毒及操作并发症	放射性坏死(8)	8	0.25
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	颌骨疾病(4)	4	0.13
呼吸系统、胸及纵膈疾病	胸腔积液(69),肺栓塞(32),肺部炎症(27),呼吸衰竭(21),肺水肿(15),肺动脉高压(9),胸膜增厚(7),肺不张(7),肺实变影(6),横膈麻痹(3),鼻塞(3),胸膜痛(3)	202	6.33
精神病类疾病	幻觉(70),意识模糊状态(41),幻觉、听觉(26),精神病性障碍(25),幻觉、视觉(21),谵妄(21),心境抑郁(19),情感障碍(13),人格改变(8),缄默症(7),性欲降低(6),急性精神病(5),烦躁不安(3)	278	8.72
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	进展性肿瘤(424),第二种原发性肿瘤(13),肿瘤性发热(4)	441	13.83
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡(529),外周水肿(86),水肿(84),周围肿胀(72),步态障碍(46),全身性水肿(10)	827	25.93
肾脏及泌尿系统疾病	肾病综合征(9),IgA 肾病(3),膀胱输尿管反流(3)	15	0.47
生殖系统及乳腺疾病	乳房疼痛(9)	9	0.28
胃肠系统疾病	吞咽困难(25),自身免疫性结肠炎(3),胃扩张(3)	31	0.97
心脏器官疾病	心包积液(31),心力衰竭(26),心包填塞(8),左心室功能障碍(5)	70	2.20
血管与淋巴管类疾病	移动性血栓性静脉炎(9)	9	0.28

*: 药品说明书中未提及的不良反应。

表 5 洛拉替尼 ADEs 报告中频数排序前 20 位的 PT

序号	PT	ADEs 报告数/例	占所有 ADEs 报告的比例/%	ROR(95%CI 下限)	PRR(χ^2)	IC(95%CI 下限)	是否信号	药品说明书中是否提及
1	死亡	529	7.65	7.02(6.04)	6.56(2 510.26)	2.71(2.40)	是	是
2	进展性肿瘤	424	6.13	79.77(72.23)	74.94(30 218.71)	6.20(5.86)	是	否
3	血胆固醇升高	117	1.69	27.45(22.55)	27.01(2 882.91)	4.74(4.12)	是	是
4	呼吸困难	101	1.46	1.70(1.39)	1.69(27.85)	0.75(0.09)	否	是
5	体重增加	98	1.42	3.82(3.11)	3.78(198.44)	1.92(1.24)	是	是
6	高胆固醇血症	90	1.30	122.17(97.86)	120.59(10 194.22)	6.86(6.16)	是	是
7	外周水肿	86	1.24	9.26(7.42)	9.16(615.81)	3.19(2.47)	是	是
8	水肿	84	1.21	17.68(14.12)	17.48(1 282.84)	4.12(3.39)	是	是
9	感染性肺炎	83	1.20	2.32(1.86)	2.31(60.52)	1.21(0.47)	是	是
10	认知障碍	81	1.17	15.25(12.14)	15.09(1 047.45)	3.91(3.17)	是	是
11	周围肿胀	72	1.04	3.14(2.48)	3.12(101.60)	1.64(0.85)	是	是
12	幻觉	70	1.01	9.12(7.16)	9.04(491.62)	3.17(2.38)	是	是
13	胸腔积液	69	1.00	12.04(9.43)	11.93(677.98)	3.57(2.77)	是	否
14	高甘油三酯血症	59	0.85	104.65(80.18)	103.77(5 728.23)	6.65(5.79)	是	是
15	难受	58	0.84	1.19(0.92)	1.19(1.54)	0.25(-0.62)	否	否
16	高脂血症	57	0.82	80.36(61.36)	79.71(4 252.36)	6.28(5.40)	是	是
17	记忆受损	57	0.82	3.50(2.68)	3.48(98.23)	1.80(0.92)	是	是
18	疼痛	54	0.78	0.61(0.47)	0.62(12.66)	-0.70(-1.60)	否	是
19	周围神经病	53	0.77	4.78(3.63)	4.75(153.13)	2.25(1.33)	是	是
20	血甘油三酯升高	50	0.72	42.95(32.30)	42.65(1 967.68)	5.40(4.46)	是	是

表6 洛拉替尼ADEs报告中信号强度前20位的PT(以BCPNN法排序)

序号	PT	SOC	ADEs报告/例	ROR(ROR-1.96SE)	PRR(χ^2)	IC(IC025)	药品说明书中是否提及
1	极低密度脂蛋白升高	各类检查	8	400.23(399.50)	399.77(2 501.5)	8.48(6.27)	否
2	高胆固醇血症	代谢及营养类疾病	90	122.17(121.96)	120.59(10 194.22)	6.86(6.16)	是
3	进展性肿瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	424	79.77(79.67)	74.94(30 218.71)	6.20(5.86)	否
4	高甘油三酯血症	代谢及营养类疾病	59	104.65(104.39)	103.77(5 728.23)	6.65(5.79)	是
5	高脂血症	代谢及营养类疾病	57	80.36(80.10)	79.71(4 252.36)	6.28(5.4)	是
6	低密度脂蛋白与高密度脂蛋白比值增加	各类检查	3	424.94(423.74)	424.76(782.05)	8.56(5.24)	否
7	移动性血栓性静脉炎	血管与淋巴管类疾病	9	123.48(122.81)	123.32(938.93)	6.90(4.79)	否
8	脂质升高	各类检查	16	86.77(86.28)	86.57(1 237.63)	6.40(4.78)	否
9	放射性坏死	各类损伤、中毒及操作并发症	8	130.84(130.14)	130.69(870.49)	6.98(4.76)	否
10	血甘油三酯升高	各类检查	50	42.95(42.67)	42.65(1 967.68)	5.40(4.46)	是
11	低密度脂蛋白升高	各类检查	31	47.47(47.11)	47.26(1 339.28)	5.54(4.36)	否
12	血胆固醇升高	各类检查	117	27.45(27.27)	27.01(2 882.91)	4.74(4.12)	是
13	白蛋白球蛋白比值升高	各类检查	3	161.88(160.72)	161.81(316.99)	7.27(3.95)	否
14	血脂异常	代谢及营养类疾病	18	32.77(32.31)	32.69(516.81)	5.02(3.49)	否
15	脂质异常	各类检查	5	74.57(73.69)	74.52(286.57)	6.19(3.47)	否
16	神经系统病变	各类神经系统疾病	43	22.08(21.78)	21.95(833.80)	4.45(3.44)	是
17	水肿	全身性疾病及给药部位各种反应	84	17.68(17.46)	17.48(1 282.84)	4.12(3.39)	是
18	嗜酸粒细胞百分比升高	各类检查	4	80.47(79.48)	80.43(233.81)	6.30(3.32)	否
19	缄默症	精神病类疾病	7	50.88(50.13)	50.83(289.57)	5.65(3.29)	否
20	膀胱输尿管反流	肾脏及泌尿系统疾病	3	92.71(91.57)	92.67(183.09)	6.50(3.17)	否

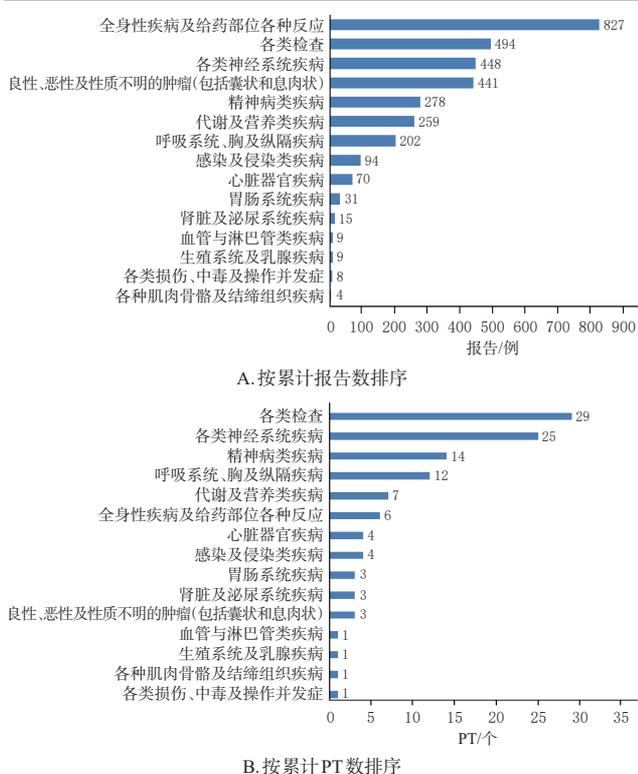


图1 洛拉替尼ADEs信号累及的SOC分布

2.4 新的可疑ADEs信号挖掘

将表4中列举的114个ADEs信号与药品说明书中列出的不良反应进行对比,发现有73个信号是说明书中未提及的新的可疑ADEs信号,其临床表现包括进展性肿瘤、胸腔积液、极低密度脂蛋白升高等,主要涉及各类检查(23个),各类神经系统疾病(13个),呼吸系统、胸及纵隔疾病(9个),精神病类疾病(6个),代谢及营养类疾病(3个),感染及侵袭类疾病(3个),良性、恶性及性质不

明的肿瘤(包括囊状和息肉状)(3个),肾脏及泌尿系统疾病(3个),胃肠系统疾病(3个),心脏器官疾病(3个)等SOC。其中,特别要注意的是移动性血栓性静脉炎、放射性坏死、缄默症和膀胱输尿管反流,其信号强度(表6)都是BCPNN法较强,ROR法及MHRA法中等,提示其与洛拉替尼之间有着较强的关联性。

3 讨论

3.1 洛拉替尼作用靶点和优越性

洛拉替尼是一种新型的第三代ALK TKI,采取大环分子结构设计,对克唑替尼和第二代ALK TKI治疗期间检出的多种ALK激酶域耐药突变具有广谱且高效的活性,可以有效抑制C1156Y、I1171N/S/T、L1196M、G1202R、G1269A等多个突变位点的ALK磷酸化^[8]。同时,洛拉替尼能够减少克唑替尼和色瑞替尼经血脑屏障和肿瘤细胞表面的P-糖蛋白介导的药物外排,这保证了较高的洛拉替尼入脑浓度和较强的中枢系统渗透性^[9]。有研究指出,与接受克唑替尼治疗的患者相比,接受洛拉替尼治疗的患者总体生活质量改善效果更好,且在第2个周期就可以观察到生活质量改善,并能随着时间的推移保持疗效,因此该研究建议将洛拉替尼作为晚期ALK重排NSCLC患者首选的一线治疗方案^[10]。真实世界数据分析表明,对于难治的ALK阳性NSCLC患者,洛拉替尼的中位无进展生存期随着前期其他ALK抑制剂暴露量的增加而降低^[11]。因此,前期使用洛拉替尼可能可以抑制或延缓耐药性,使患者临床获益更持久。国内一线使用洛拉替尼治疗ALK阳性NSCLC的药物经济学评价指出,当洛拉替尼每100 mg的价格小于815.60元

时,若以3倍2020年中国人均国内生产总值为意愿支付阈值,洛拉替尼相对于克唑替尼具有绝对优势^[12]。目前洛拉替尼挂网价格为每100 mg 818元,未来随着洛拉替尼的降价,预测临床ALK阳性NSCLC的治疗格局可能发生显著变化。因此,尽可能识别洛拉替尼可能的不良反应对于患者安全至关重要。

3.2 洛拉替尼在代谢及营养类疾病方面的风险

在代谢及营养类疾病方面,本研究共挖掘到7个ADEs信号,新的可疑ADEs信号3个。洛拉替尼最常见的ADEs是影响脂质代谢。从本次洛拉替尼的信号挖掘结果来看,信号强度排名前20位的ADEs信号有极低密度脂蛋白升高、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高脂血症、低密度脂蛋白与高密度脂蛋白比值增加、脂质升高、血甘油三酯升高、低密度脂蛋白升高、血胆固醇升高、血脂异常、脂质异常共11项跟血脂异常有关,与文献报告相符^[2]。有研究指出,洛拉替尼引起高胆固醇血症和高甘油三酯血症在总人群中的发生中位时间均为15 d,持续时间分别为451 d和427 d,几乎持续在整个治疗中^[2]。动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的发病风险随着血总胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇水平的升高而增加;当血清甘油三酯升高时,急性胰腺炎风险也会升高。本研究发现4例洛拉替尼引起胰腺炎的报告,但未形成信号。因此,在使用洛拉替尼的过程中,应监测血清胆固醇和甘油三酯,做好血脂管理,以防止ASCVD和急性胰腺炎的发生。

3.3 洛拉替尼在精神类疾病方面的风险

在精神类疾病方面,本研究共挖掘到14个ADEs信号,新的可疑ADEs信号6个,其中缄默症在特异度高的BCPNN法检测中信号强度为较强。在挖掘过程中,还有9例患者出现自杀想法的情绪改变,5例患者实施自杀行为,虽均未形成信号,但也应该引起注意。建议使用洛拉替尼前,临床应对患者进行情绪和认知的评估,并将这个评估持续在整个治疗过程中,及时发现可能由药物引起的情绪改变等精神类症状改变。若该反应影响患者日常生活,则有必要进行治疗干预,并应根据药物相互作用来选择对洛拉替尼影响最小的精神科药物^[13]。

3.4 洛拉替尼在呼吸系统、胸及纵隔疾病方面的风险

在呼吸系统、胸及纵隔类疾病方面,本研究共挖掘到12个ADEs信号,新的可疑ADEs信号9个,其中包括肺动脉高压。肺动脉高压治疗棘手、预后恶劣。一项基于WHO药物警戒数据库VigiBase的信号挖掘研究把洛拉替尼确定为肺动脉高压的可能触发因素^[14]。这提示

临床在使用洛拉替尼过程中,需要观察患者是否有呼吸困难、乏力、胸腔积液等情况,警惕肺动脉高压的发生。

3.5 洛拉替尼在肾脏及泌尿系统疾病方面的风险

在肾脏及泌尿系统疾病方面,本研究共挖掘到3个ADEs信号,均为新的可疑ADEs信号,分别为肾病综合征、IgA肾病、膀胱输尿管反流。洛拉替尼说明书中未提到肾毒性,查阅文献后,笔者也只发现1例洛拉替尼引起蛋白尿的个案报道^[15]。文中挖掘出的肾脏及泌尿系统疾病方面的3个信号,对应只有15份ADEs报告,说明洛拉替尼发生肾脏及泌尿系统的不良反应可能性较小,但也不能忽略。

3.6 洛拉替尼在血管与淋巴管类疾病方面的风险

在血管与淋巴管类疾病方面,本研究共挖掘到1个ADEs信号,为移动性血栓性静脉炎,是新的可疑ADEs信号。移动性血栓性静脉炎的发病机制尚不清楚,有研究表明,药物对血管内皮细胞的损伤可诱导高凝状态和抑制纤溶活性等,这均可导致移动性血栓性静脉炎的发生^[16]。在日常生活中,患者可通过适当运动降低甘油三酯水平来进行预防^[16]。

3.7 洛拉替尼在胃肠系统疾病方面的风险

在胃肠系统疾病方面,本研究共挖掘到3个ADEs信号,均为新的可疑ADEs信号,分别为吞咽困难、自身免疫性结肠炎、胃扩张。药品说明书提到的一些不良反应,如腹泻、恶心、呕吐、便秘等在挖掘的过程中有对应的报道,但可能与其他药物使用中普遍出现的ADEs有关,因此未形成信号。

除此以外,对于说明书中未提到的进展性肿瘤、放射性坏死、癌胚抗原升高等,在特异度高的BCPNN检测中信号强度均为较强,也需引起临床重视。

需要注意的是,信号检测结果只能代表药物与ADEs之间可能有一定的关联性,而非必然的因果关系,其因果关系的确定还需要进行进一步的评估和验证。同时,洛拉替尼自身为细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)3A和P-糖蛋白的中效诱导剂,禁用于正在服用强效CYP3A诱导剂的患者。当患者在同时期需要接受针对基础疾病或ADEs的治疗干预时,必须注意药物间的相互作用。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 周清,陆舜,李勇,等.洛拉替尼特殊不良反应管理中国

- 专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(8): 555-566.
- ZHOU Q, LU S, LI Y, et al. Chinese expert consensus on management of special adverse effects associated with lorlatinib[J]. Chin J Lung Cancer, 2022, 25(8): 555-566.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [4] KUANG S, LEIGHL N B. Lorlatinib in ALK-rearranged lung cancer[J]. Cancer Cell, 2021, 39(1): 25-27.
- [5] 陈本川. 治疗非小细胞肺癌新药: 劳拉替尼(lorlatinib)[J]. 医药导报, 2019, 38(7): 975-983.
- CHEN B C. New drug for non-small cell lung cancer: lorlatinib[J]. Her Med, 2019, 38(7): 975-983.
- [6] 龙霞, 干小红, 曾晓欢. 瑞戈非尼的安全警戒信号检测与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(15): 1573-1577.
- LONG X, GAN X H, ZENG X H. Signals detection and evaluation of adverse reaction induced by regorafenib[J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(15): 1573-1577.
- [7] 龙霞, 江尧, 周后凤. 哌柏西利的安全警戒信号检测与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(6): 623-627.
- LONG X, JIANG Y, ZHOU H F. Signals detection and evaluation of adverse reaction induced by palbociclib[J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(6): 623-627.
- [8] 王秋桐, 吴爽, 曹婷婷, 等. 劳拉替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(2): 16-24.
- WANG Q T, WU S, CAO T T, et al. Clinical research progress of lorlatinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Pract J Card Cereb Pneurol Vasc Dis, 2021, 29(2): 16-24.
- [9] SISI M, FUSAROLI M, GIGLIO A D, et al. Psychiatric adverse reactions to anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer: analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system[J]. Target Oncol, 2022, 17(1): 43-51.
- [10] NAGASAKA M, OU S I. Lorlatinib should be considered as the preferred first-line option in patients with advanced ALK-rearranged NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(4): 532-536.
- [11] ZHU V W, LIN Y T, KIM D W, et al. An international real-world analysis of the efficacy and safety of lorlatinib through early or expanded access programs in patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory ALK-positive or ROS1-positive NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(9): 1484-1496.
- [12] 孙蕾, 陈平钰, 马爱霞. 劳拉替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1102-1108.
- SUN L, CHEN P Y, MA A X. Pharmacoeconomic evaluation of lorlatinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. China Pharm, 2022, 33(9): 1102-1108.
- [13] SHAW A T, BAUER T M, MARINIS F D, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2018-2029.
- [14] HLAVATY A, ROUSTIT M, MONTANI D, et al. Identifying new drugs associated with pulmonary arterial hypertension: a WHO pharmacovigilance database disproportionality analysis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(12): 5227-5237.
- [15] LEE C S, WANCHOO R, SEETHARAMU N. Lorlatinib induced proteinuria: a case report[J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(4): 1037-1039.
- [16] 刘中秋, 范晓慧, 张艳华, 等. 基于FAERS数据库洛拉替尼不良事件信号挖掘与严重不良事件影响因素分析[J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1412-1417.
- LIU Z Q, FAN X H, ZHANG Y H, et al. Adverse event signal mining and serious adverse event influencing factors of lorlatinib based on FAERS database[J]. Her Med, 2023, 42(9): 1412-1417.

(收稿日期: 2023-03-20 修回日期: 2023-09-27)

(编辑: 邹丽娟)