

·药学信息学·

FAERS

李爱国¹, 陈湘磊²

(潍坊市益都中心医院输血科¹, 血液科², 山东 青州 262500)

摘要:目的 利用美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)挖掘伊布替尼药物不良事件(ADE)信号,为临床合理用药提供参考。方法 调取 FAERS 中 2014 年第一季度至 2023 年第一季度的伊布替尼数据,采用报告比值比法和贝叶斯可信区间递进神经网络法进行信号挖掘,分析其 ADE 发生情况。结果 共检测到 58 380 份以伊布替尼为首要怀疑药物的 ADE 报告,伊布替尼不良反应的中位发生时间为 143 d,主要发生在用药治疗的早期,ADE 上报呈逐年上升趋势。ADE 信号为 580 个,涉及到 25 个系统器官分类(SOC)。结论 在真实世界中,伊布替尼存在药品说明书以外的 ADE,应提高对此类 ADE 发生的警惕性,更好地保障患者用药安全。

关键词:伊布替尼;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;药物不良事件

中图分类号:R979.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.08.005

文章编号:1006-1959(2025)08-0027-06

Adverse Drug Event Signals Mining of Ibrutinib Based on FAERS Database

LI Aiguo¹, CHEN Xianglei²

(Department of Blood Transfusion¹, Department of Hematology², Yidu Central Hospital of Weifang, Qingzhou 262500, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To explore the adverse drug event (ADE) signals of ibrutinib by using the Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** The data of ibrutinib from the first quarter of 2014 to the first quarter of 2023 in FAERS were collected. The reporting odds ratio method and Bayesian confidence interval progressive neural network method were used for signal mining to analyze the occurrence of ADE. **Results** A total of 58 380 reports of adverse events with ibrutinib as the primary suspected drug were detected. The median occurrence time of adverse reactions of ibrutinib was 143 days, mainly in the early stage of drug treatment, and ADE reporting showed an increasing trend year by year. ADE signals were 580, involving 25 system organ classification (SOC). **Conclusion** In the real world, ibrutinib has adverse events other than drug labels, and vigilance for such adverse events should be improved to better ensure the safety of patients.

Key words: Ibrutinib; The Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; Adverse drug event

布鲁顿酪氨酸激酶 (bruton tyrosine kinase, BTK)广泛参与 B 细胞的增殖、分化与凋亡,是恶性血液肿瘤的重要治疗靶点。伊布替尼,作为全球第一个不可逆 BTK 抑制剂,2013 年 11 月经美国食品药品监督管理局 (Food And Drug Administration, FDA) 批准于美国上市,2017 年经原国家食品药品监督管理总局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 批准于中国上市,目前已批准的适应证包括套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤、慢性移植抗宿主病^[1]。伊布替尼显著提高了多种 B 细胞恶性肿瘤的生存率,降低了疾病的进展与死亡风险^[2-4]。2019 年中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟等行业协

会也出台了相应的应用共识^[5]。随着临床上广泛应用,伊布替尼不良反应报道日益增多,但多以个案形式进行报道^[6]。由于专家共识、药品说明书更新有一定的滞后性,为临床安全应用伊布替尼带来了挑战性。为此,本研究利用 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 中的数据,对伊布替尼药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 进行信号挖掘,及时追踪 ADE 的发生情况,为临床用药安全提供更多的数据参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从 FAERS 数据库中提取 2014 年第一季度至 2023 年第一季度的美国信息交换标准代码 (American Standard Code for Information Interchange, ASCII) 原始数据,数据内容包括 DEMO (患者的人口学信息)、DRUG (药品)、REAC (不良反应事件)、OUTC (事件结果)、RPSR (事件报告源)、THER (药物治疗始止日期)、INDI (原发疾病信息) 共 7 个数据表。按数据表名称分别进行合并,使用

基金项目:潍坊市卫健委科研项目(编号:WFWSJK-2020-302)

作者简介:李爱国 (1970.10-),男,山东青州人,本科,副主任技师,主要从事临床安全输血及药物对输血检测的影响研究

通讯作者:陈湘磊 (1983.10-),男,山东青州人,博士,副主任医师,主要从事血液系统合理用药研究

DEMO 数据表进行去重,经 MeSH 词表检索伊布替尼通用名“ibrutinib”和商品名“Imbruvica”后,将获取的药物名称作为检索词,将获得的首要怀疑 ADE 及相关数据纳入分析。

1.2 统计方法 参考《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)低位语,对 ADE 描述用语进行首选术语(preferred term, PT)的标准化。将最终挖掘的 ADE 信号按照系统器官分类(system organ class, SOC)进行整理。为降低单一算法带来的结果偏倚,联合报告比值比法(reporting odds ratio, ROR)、贝叶斯可信区间递进神经网络法(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)两种方法进行数据筛选。ROR 算法基于比例失衡四格表法^[7]。BCPNN 算法具有对药品不良事件报告数据质量的要求低、检测到不良反应信号关联性相对较强等优点^[8,9]。必须同时满足 2 种算法的判定标准,才生成 1 个 ADE 信号。利用 SAS 9.4 软件、R 4.2.2 软件进行上述数据清洗与统计工作。

2 结果

2.1 ADE 上报基本信息 数据筛选流程见图 1,主要包括利用 DEMO 数据表去重,根据 7 个数据表共有的 primary ID 字段建立对应关系。伊布替尼相关 ADE 的临床特征见表 1。共检索出 2014 年 1 月 1 日–2023 年 3 月 31 日以伊布替尼为 PS 的 ADE 报告 58 380 份,女性 ADE 占比为 57.89%,远高于男性的 36.45%。 ≥ 65 岁患者 ADE 占比 35.65%,远高于

64 岁以下年龄组。上报 ADE 最多的国家为美国,占比 73.86%。严重 ADE 共报告 10 855 份,主要包括导致患者死亡(18.17%)、危及生命(2.15%)、残疾(0.62%)。消费者、医师是主要的 ADE 上报者,占比分别为 68.20%、17.02%。

2.2 伊布替尼 ADE 报告年度分布 2014 年 1 月 1 日–2023 年 3 月 31 日 FDA 共收到伊布替尼为 PS 的 ADE 报告 58 380 份,总体上 ADE 报告呈逐年上升趋势,具体年度上报情况见图 2。

2.3 不良反应发生时间 不良反应发生时间为 1~3672 d,中位发生时间为 143 d,韦伯分布检验表明,伊布替尼相关 ADE 更多发生在服用药物的早期(weibull 分布检验的形状参数 0.68,标度参数 272.31),见图 3。

2.4 伊布替尼 ADE 信号的系统器官分类 共有 39 973 份报告同时符合上述两种 ADE 信号标准。580 个 ADE 信号共涉及系统器官分类 25 个,最常受累的系统主要包括各种手术及医疗操作、各类检查、感染及侵染类疾病、皮肤及皮下组织类疾病、血液及淋巴系统疾病、心脏器官疾病等,见表 2。

2.5 伊布替尼 ADE 风险信号 使用 ROR、BCPNN 法^[10]共检出 ADE 风险信号 580 个,将 ADE 风险信号按照频次与信号强度分别进行排序(表 3),发生频次较高有用药剂量错误、房颤、出血、白细胞计数增多等,信号强度较高的有鼓室出血、免疫球蛋白 M 异常、淋巴细胞增多等。

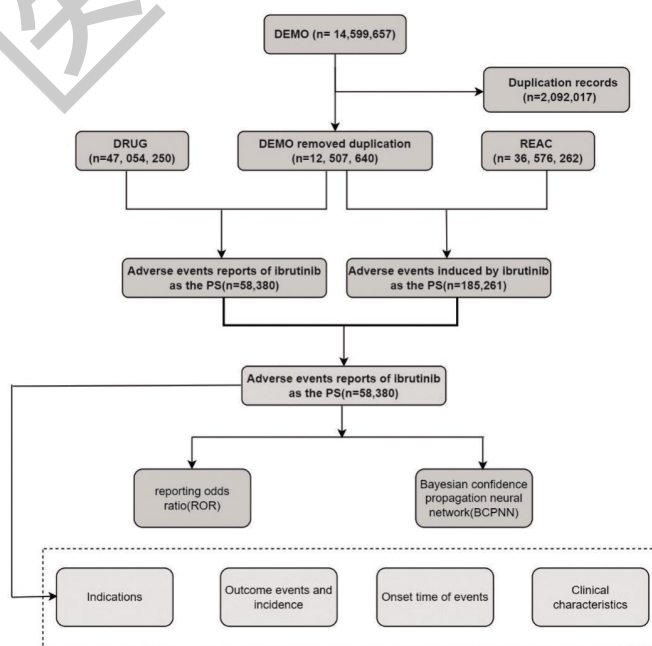


图 1 数据筛选流程图

表 1 伊布替尼不良反应相关临床特征 (n, %)

基本特征		事件数	构成比	基本特征		事件数	构成比
性别	男	21 280	36.45	严重 ADE			
	女	33 796	57.89		死亡	9421	18.17
	未知	3304	5.66		残疾	321	0.62
年龄(岁)					危及生命	1113	2.15
	18~64	6166	10.56	体重(kg)			
	<18	74	0.13		80~100	1579	2.70
	≥65	20 811	35.65		<80	5525	9.46
	未知	31 329	53.66		>100	1268	2.17
上报者					未知	50 008	85.66
	消费者	39 813	68.20	上报国家			
	健康专家	7233	6.95		美国	43 120	73.86
	律师	5	0.01		日本	460	0.79
	医师	9938	17.02		中国	173	0.30
	药师	1277	2.19		未知	14 627	25.05
	未知	114	5.63				

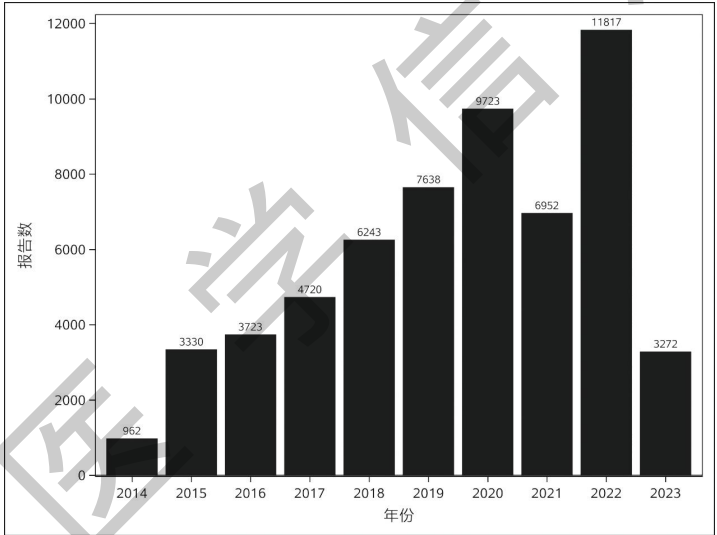


图 2 伊布替尼相关不良事件年度分布

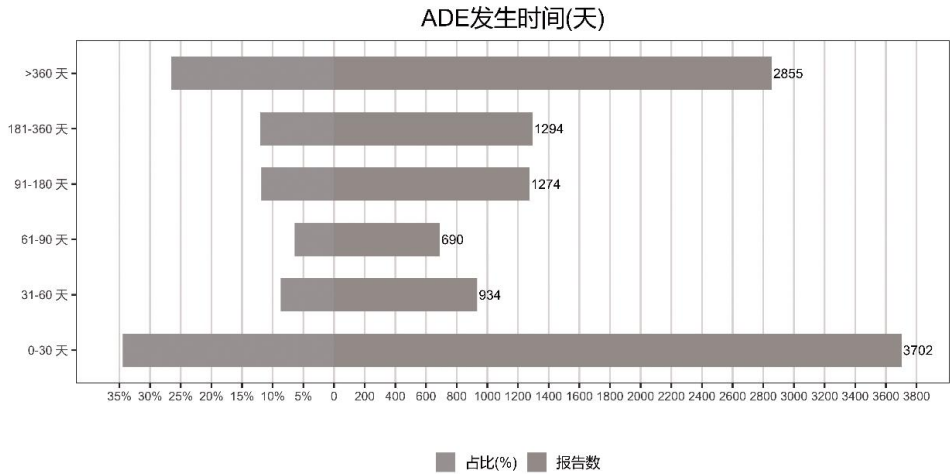


图 3 伊布替尼相关不良事件发生时间

表 2 伊布替尼相关不良事件 SOC 分类(n,%)

SOC	信号数	报告数	构成比	SOC	信号数	报告数	构成比
耳及迷路类疾病	5	195	0.49	感染及感染类疾病	66	804	2.01
各种手术及医疗操作	110	4189	10.48	眼器官疾病	9	1147	2.87
各类检查	75	7017	17.55	免疫系统疾病	5	307	0.77
代谢及营养类疾病	5	452	1.13	各类神经系统疾病	11	619	1.55
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	51	1836	4.59	血管与淋巴管类疾病	8	1810	4.53
胃肠系统疾病	26	1252	3.13	心脏器官疾病	17	3399	8.50
各种先天性家族性 遗传性疾病	6	23	0.06	肾脏及泌尿系统疾病	15	671	1.68
呼吸系统、胸及纵隔疾病	17	2045	5.12	全身性疾病 及给药部位各种反应	17	1550	3.88
血液及淋巴系统疾病	30	2504	6.26	产品问题	1	23	0.06
皮肤及皮下组织类疾病	33	2951	7.38	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	11	105	0.26
生殖系统及乳腺疾病	16	197	0.49	内分泌系统疾病	2	7	0.02
各类损伤、中毒及操作并发症	40	6847	17.13	肝胆系统疾病	2	13	0.03
				社会环境	2	10	0.03

表 3 伊布替尼相关不良事件发生频次及信号强度前 30

PT	频次	95%CI(ROR)下限	PT	频次	95%CI(ROR)下限
用药剂量错误	2701	4.27	鼓室积血	24	97.62
房颤	2595	9.25	血免疫球蛋白 M 异常	26	92.58
挫伤	2404	8.25	皮肤显微外科手术	43	84.80
出血	1289	4.02	血免疫球蛋白 M 升高	104	74.23
血小板计数降低	1268	3.86	前列腺尿道悬吊术	5	56.87
白细胞计数升高	1185	11.38	医疗操作	203	55.65
疾病进展	1105	3.17	Richter 综合征	118	38.87
血红蛋白降低	1040	3.41	套细胞淋巴瘤	149	36.82
胸腔积液	980	5.54	慢性淋巴细胞性白血病	448	34.58
手术	927	5.53	出血性水泡性咽峡炎	43	33.65
鼻衄	837	3.36	淋巴细胞增多症	180	30.17
口腔黏膜炎	752	3.78	假性高钾血症	6	27.33
白内障	679	3.61	前列腺手术	89	26.91
淋巴结病	675	6.52	口腔血泡	19	26.70
青肿趋向增加	605	21.56	血免疫球蛋白 M 降低	76	25.74
指甲折断	519	22.72	复发套细胞淋巴瘤	36	22.80
慢性淋巴细胞性白血病	448	34.58	指甲折断	519	22.72
瘀点	423	14.25	皮肤手术	25	22.16
血尿症	416	3.61	前列腺活检	11	22.08
白细胞计数异常	403	18.76	青肿趋向增加	605	21.56
血细胞计数异常	389	5.16	淋巴细胞过继治疗	15	21.22
大脑出血	375	3.20	B 细胞前淋巴细胞白血病	4	21.12
血肿	372	4.39	难治性套细胞淋巴瘤	8	20.29
红细胞计数下降	367	3.93	华氏巨球蛋白血症	39	19.44
髌部骨折	367	3.59	面部手术	13	19.39
临终关怀	332	9.38	白细胞计数异常	403	18.76
心包积液	332	4.75	操作后挫伤	27	18.10
斑状皮疹	330	2.92	血疱	179	17.49
硬膜下血肿	296	6.00	淋巴细胞计数升高	174	16.98
皮肤癌	289	3.46	慢性淋巴细胞转化	11	16.81

3 讨论

本研究共采集到 58 380 份 ADE 报告,说明书中提到的不良反应,如淋巴细胞计数升高、白细胞增多症、心房颤动等,本研究均有信号响应,检出基本涵盖了说明书中提及的药物不良反应,证明了本研究的可靠性。

本研究发现,女性上报人数多于男性,可能是女性较男性更易发生药品不良反应^[11]。从上报年龄分析, ≥ 65 岁的占比最高,这与弥漫大 B 细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症等淋巴瘤更常发生于 65 岁以上老年人有关^[12]。从上报国家分析,FAERS 为美国的药品不良反应监测系统,故上报 ADE 最多的国家为美国。严重不良反应中因死亡而上报的占比最高,可能与公众关注度更高、法律法规要求等多方面因素有关。从上报人群分析,消费者上报 ADE 占比最高,其次为医师,提示美国患者、医疗人员 ADE 上报意识高。而中国患者、医疗人员主动上报药品不良反应的意识较薄弱,亟需加强我国药物警戒生态建设^[13,14]。伊布替尼 ADE 上报整体上呈逐年增多趋势,考虑与伊布替尼的治疗适应证增加、更多的治疗方案增加伊布替尼有关^[15,16]。weibull 分布检验表明,伊布替尼不良反应更多见于用药早期,很可能与治疗早期肿瘤负荷较重有关。伊布替尼 ADE 信号的系统器官分类中,血液系统、心脏、第二肿瘤等与安全、持续用药密切相关,以下逐一进行讨论。

3.1 血液系统不良反应 出血是伊布替尼常见不良反应,除说明书中提及的青肿趋向增加、瘀点、泌尿系统出血、中枢神经系统出血、消化系统出血等出血部位外,还挖掘到生殖系统出血、呼吸系统出血、大血管出血,弥补了说明书的不足,进一步提示了临床医师对出血部位的认识,有助于更为安全的临床用药。在临床试验中观察到的伊布替尼引起出血的机制尚未能完全明确,目前认为伊布替尼可能影响血小板的聚集与粘附功能^[17]。同时数据库中挖掘到的出血时间延长、血小板计数下降、血管破裂、凝血因子异常等不良反应可能均有助于增加伊布替尼的出血风险。

伊布替尼通过诱导淋巴细胞进入外周血而迅速缩小肿大的淋巴结,这种诱导作用导致外周血淋巴细胞计数明显升高,但多在 8 个月内缓解,也有部分患者持续性外周血淋巴细胞增多超过 12 个月,出现这一现象的患者常伴有 IG 基因的突变,而 IG 基因

突变常提示 CLL 患者有更好的预后,长期观察也发现这一现象的发生并不意味着患者对伊布替尼耐药^[18]。这提示临床医生应避免因外周血淋巴细胞增多而随意中断伊布替尼的治疗。

3.2 心脏毒性 伊布替尼治疗过程中房颤、房扑、甚至危及生命的室性心律失常等心血管毒性增加。伊布替尼发生心脏毒性的机制尚不明确,一些研究认为与伊布替尼抑制 PI3K-AKT 信号通路、TEC 信号通路有关^[19,20],这两种信号通道的激活据认为对心脏毒性的发生有保护作用。但伊布替尼引起心脏毒性的时间、用药剂量仍有待进一步研究^[21]。除说明书中提及上述快速性心律失常外,还挖掘到窦性心动过缓、停搏等不良事件。Mathur K 等^[21]、Xu L 等^[22]均报道伊布替尼可引起窦缓、窦性停搏,甚至需要安装起搏器,及时减量或停用伊布替尼窦缓可获得一定程度的缓解^[23]。在小鼠中进行的实验研究认为伊布替尼通过改变窦房结细胞离子通路最终导致窦房结受到抑制,而二代 BTKi 阿卡替尼则没有这种效应^[23],提示临床医生如果高度怀疑伊布替尼引起的心动过缓,则考虑尝试更换为阿卡替尼治疗。

3.3 第二肿瘤 接受伊布替尼治疗后第二原发肿瘤的发生风险有可能增加。一项回顾性研究表明^[24],接受伊布替尼治疗的慢淋患者,非黑色素瘤性皮肤癌、肺癌、黑色素瘤、膀胱癌、默尔细胞癌、涎腺癌等第二原发肿瘤发生率均增加,第二原发肿瘤发生率增加与伊布替尼治疗前的烷化剂、嘌呤类似物的使用无关,与患者的吸烟史、治疗前低 CD8⁺T 细胞计数有关。但由于该研究为回顾性研究,难以排除引起第二原发肿瘤的其他因素,因此该研究并不能肯定伊布替尼与第二原发肿瘤的直接相关性。但这也提醒医师、患者在使用伊布替尼治疗时警惕第二原发肿瘤发生的可能性。

3.4 说明书未提及不良反应 尽管说明书中罗列的不良反应中未提及剂量使用错误,但 ADE 风险信号中发生频次最高的却是剂量使用错误,这可能与伊布替尼治疗不同病种时用药剂量不同、出现不良反应时需调整剂量、与中效和强效 CYP3A 抑制剂同时使用时需调整剂量、轻度肝损害时需调整剂量等多种情况下剂量调整,增加了使用的复杂性有关。

3.5 局限性 本研究存在一定程度的局限性:①本数据挖掘仅能说明不良反应的发生与伊布替尼有不同强度的关联性,而非不良反应的发生与药物的应用

具有直接的因果关系,由于医学伦理学的缘故,对部分严重的、罕见的不良反应也不能通过停药、再次应用的方法进行药物致不良反应这一因果关系作出进一步判断。②上报者主要为消费者,由于未接受过系统的医药专业训练,上报数据的准确性很可能受到影响。③不良反应数据来自 FDA,主要为美国人群上报,直接应用于中国人群存在一定的偏差。④FAERS 数据库难以分析合并用药,其它疾病对不良反应发生的影响,也未登记患者的临床特征,因而也难以分析诱发药物不良反应的可能的危险因素。

尽管 FAERS 数据库在药物警戒方面存在着一些局限性,但可以对伊布替尼的 AE 信号进行广泛分析,并能及时发现药品上市后说明书未能及时更新的药品不良反应,为患者安全用药提供及时的保障。

参考文献:

- [1] Miklos DB, Abu Zaid M, Cooney JP, et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results From the Randomized Phase III iNTEGRATE Study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10): 1876-1887.
- [2] Wang M, Ramchandren R, Chen R, et al. Concurrent ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the safety run-in of the phase 3 SYMPATICO study [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 179.
- [3] Hou K, Yu Z, Jia Y, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 152: 103010.
- [4] Ren L, Li L, Zhang L, et al. Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Study [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2022, 38(1): 42-50.
- [5] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟. 伊布替尼治疗 B 细胞恶性肿瘤中国专家共识(2019 年版) [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2019, 28(8): 449-456.
- [6] Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(12): 1298-1307.
- [7] 李健, 陈耀鑫, 彭德强, 等. 基于 FAERS 数据库的特立帕肽不良事件信号挖掘与分析 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(1): 194-200.
- [8] Park G, Jung H, Heo SJ, et al. Comparison of Data Mining Methods for the Signal Detection of Adverse Drug Events with a Hierarchical Structure in Postmarketing Surveillance [J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(8): 138.
- [9] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究 [J]. *药物不良反应杂志*, 2016, 18(6): 412-416.
- [10] Guan Y, Qi Y, Zheng L, et al. Data mining techniques for detecting signals of adverse drug reaction of cardiac therapy drugs based on Jinan adverse event reporting system database: a retrospective study [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(1): e068127.
- [11] Wilson LAB, Zajitschek SRK, Lagisz M, et al. Sex differences in allometry for phenotypic traits in mice indicate that females are not scaled males [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7502.
- [12] Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma [J]. *Med Sci (Basel)*, 2021, 9(1): 5.
- [13] 林翼旻, 张纾, 张玲萍, 等. 国外药物警戒体系建设现状探究及启示 [J]. *中国药事*, 2024, 38(1): 105-110.
- [14] 管绯, 高建, 张艳. 全生命周期药物警戒体系和药物警戒技术实施现状调研 [J]. *中国医药导刊*, 2023, 25(12): 1200-1206.
- [15] Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129(16): 2224-2232.
- [16] Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1285-1295.
- [17] Bye AP, Unsworth AJ, Desborough MJ, et al. Severe platelet dysfunction in NHL patients receiving ibrutinib is absent in patients receiving acalabrutinib [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(26): 2610-2623.
- [18] Rossi D, Gaidano G. Lymphocytosis and ibrutinib treatment of CLL [J]. *Blood*, 2014, 123(12): 1772-1774.
- [19] Shah RR, Morganroth J. Update on Cardiovascular Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: With a Special Focus on QT Interval, Left Ventricular Dysfunction and Overall Risk/Benefit [J]. *Drug Saf*, 2015, 38(8): 693-710.
- [20] Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(7): 1554-1564.
- [21] Mathur K, Saini A, Ellenbogen KA, et al. Profound Sinoatrial Arrest Associated with Ibrutinib [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2017, 2017: 7304021.
- [22] Xu L, Dong Q, Zhang N, et al. Severe Sinus Bradycardia Associated with Ibrutinib: One Rare Case from China [J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(6): 803-805.
- [23] Tuomi JM, Bohne LJ, Dorey TW, et al. Distinct Effects of Ibrutinib and Acalabrutinib on Mouse Atrial and Sinoatrial Node Electrophysiology and Arrhythmogenesis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e022369.
- [24] Bond DA, Huang Y, Fisher JL, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors [J]. *Leukemia*, 2020, 34(12): 3197-3205.

收稿日期: 2024-03-08; 修回日期: 2024-03-27

编辑/王萌