

## 伊布替尼单药或联合用药不良反应信号挖掘及影响因素分析

李婷\*,张淼淼,张田,胡欣,金鹏飞\*

北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730

**【摘要】目的** 挖掘伊布替尼上市后单药或联合用药不良反应信号,探索伊布替尼相关不良反应的影响因素。**方法** 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)2014年7月至2022年6月不良事件报告数据,综合运用贝叶斯比例失衡算法中的贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法和伽玛-泊松分布缩减(GPS)法进行单药不良反应信号挖掘;运用关联规则分析挖掘联合用药不良反应信号;采用贝叶斯网络进行伊布替尼相关心房颤动的影响因素分析。**结果** BCPNN法共检出单药阳性信号909个,GPS法获得阳性信号739个,前者几乎全部包含了后者,BCPNN法敏感性更高。阳性信号中,大部分为已知的常见不良反应信号,如淋巴细胞增多症( $n=244$ , $IC025=3.32$ )、疲劳( $n=4399$ , $IC025=0.32$ )、腹泻( $n=3801$ , $IC025=0.42$ )、心房颤动( $n=3398$ , $IC025=2.06$ )等;确定了室性心动过速、乙型肝炎病毒再激活、脑血管意外、短暂性脑缺血发作风险;未识别肝损伤风险信号;发现了胸腔积液、骨折、感染性休克、青光眼等多项说明书中未提及的新的不良反应信号。联用异环磷酰胺、替莫唑胺、卡铂、奥妥珠单抗、维奈托克,最有可能导致伊布替尼部分不良反应风险增加,其中影响最大的不良反应为血细胞减少症;性别和适应证是伊布替尼相关性心房颤动是否发生的可能影响因素。**结论** 伊布替尼的整体安全性尚在可接受范围内,但也有部分严重的和新的不良反应信号如室性心动过速、脑血管意外、胸腔积液、骨折、感染性休克等值得临床和研究者进一步关注。

**【关键词】** 伊布替尼;信号挖掘;不良反应

**【中图分类号】** R979.19

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2023)01-0064-07

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.013

### Analysis of adverse reaction signal mining and influencing factors of ibutinib monotherapy versus combination therapy

LI Ting\*, ZHANG Miao-miao, ZHANG Tian, HU Xin, JIN Peng-fei\*

Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application(Beijing Hospital), Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** To explore the adverse reaction signals of ibutinib monotherapy and combination therapy after the marketing, and to explore the influencing factors of ibutinib-related adverse reactions. **Methods** Adverse event reporting data from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from July 2014 to June 2022 were used for data mining, Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) and Gamma Poisson Distribution Reduction (GPS) algorithm were comprehensively used to mine single drug adverse reaction signals, and bayesian network methods were used. Using association rule analysis to mine adverse drug reaction signals of combination drugs. Bayesian network was used to analyze the influencing factors of ibutinib related atrial fibrillation. **Results** A total of 909 positive signals of single drug were detected by BCPNN method, and 739 positive signals were detected by GPS method. The former result almost all contained the latter, and BCPNN method was proved to be more sensitive. Most of the positive signals were common adverse reactions, such as lymphocytosis ( $n=244$ ,

基金项目:中央高水平医院临床科研专项基金(BJ-2022-095)

\*通信作者:金鹏飞,博士,主任药师、教授,研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

IC025=3.32), fatigue ( $n=4399$ , IC025=0.32), diarrhea ( $n=3801$ , IC025=0.42), atrial fibrillation ( $n=3398$ , IC025=2.06), etc. The risk of ventricular tachycardia, hepatitis B virus reactivation, cerebrovascular accident, and transient ischemic attack were identified. Risk signals of liver injury were not identified. New adverse reaction signals that were not mentioned in the instructions were found, such as pleural effusion, fracture, septic shock, glaucoma, etc. When given in combination with ifosfamide, temozolomide, carboplatin, otuzumab or venetok, ibrutinib was most likely to increase the risk of some adverse reactions, and the most affected adverse reaction was hemocytopenia. (3) Gender and indications were possible factors influencing the occurrence of ibrutinib-associated atrial fibrillation. **Conclusion** The overall safety of ibrutinib is acceptable, however there are some serious and new adverse reaction signals worthy of further attention of clinical and researchers, such as ventricular tachycardia, cerebrovascular accident, pleural effusion, fracture, septic shock and so on.

【Key words】 ibrutinib; data mining; adverse reactions

伊布替尼系首个小分子布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂类靶向治疗药物,于2013年经FDA批准上市,用于套细胞淋巴瘤的治疗,后陆续增加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、弥漫大B细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤等适应证<sup>[1]</sup>。2017年,伊布替尼在我国上市,并于2018年我国国家医疗保险准入专项谈判成功,限既往至少接受过1种治疗的套细胞淋巴瘤的治疗、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的治疗及华氏巨球蛋白血症的治疗,均需按说明书用药。自2013年美国上市以来,伊布替尼的安全性问题一直备受临床和研究者关注,已多次就安全性问题进行说明书修订或发布相关药物警戒信息。我国国家药品审评中心关于伊布替尼上市技术审评报告中,上市后风险控制部分明确提出“应拟定合理的上市后风险监测计划,在上市后收集伊布替尼使用的相关安全性数据,并定期提交安全性更新报告。”伊布替尼在我国上市时间相对较晚,积累的不良反应数据尚不十分充分,但目前的临床试验数据提示中国受试者总体安全性特征与国外人群无明显差异<sup>[2]</sup>;同时,尽管目前已有部分学者针对伊布替尼上市后安全性问题进行了相关探索和报道,但运用多种大数据挖掘方法深入分析伊布替尼上市后单药及联合用药不良反应风险的研究尚缺乏。本研究利用美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)2014年7月至2022年6月的相关不良事件报告,综合运用多种数据挖掘方法,挖掘新的、重要的伊布替尼单药与联合用药的不良反应信号,并初步探索部分重要不良反应的相关危险因素,以期临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

利用FAERS数据库中2014年7月至2022年6月与伊布替尼相关的全部不良事件报告。

### 1.2 方法

**1.2.1 检索方法** 采用imbruvica、ibrutinib作为关键词在FAERS数据库的drugname字段和prod\_ai字段进行模糊检索,筛选伊布替尼相关不良事件报告并去重。

**1.2.2 挖掘方法** ①单药不良反应阳性信号挖掘:采用贝叶斯比例失衡算法中的贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法和伽玛-泊松分布缩检(GPS)法进行信号挖掘;②联合用药不良反应信号检测:采用关联规则中的Apriori算法,检测伊布替尼的联合用药情况对不良反应发生的影响。关联规则的主要度量包括支持度(support)、置信度(confidence)和提升度(lift)。在本研究中,支持度代表研究数据所有的药物-不良反应组合中,“药物A-不良反应B”组合发生的概率大小,置信度代表研究数据中服用了药物A的报告中同时也发生了不良反应B的概率,提升度代表药物A对不良反应B发生影响程度,数值越大,表示药物A对不良反应B的发生贡献越大;③采用贝叶斯网络方法初步探索部分重要不良反应的相关危险因素。

**1.2.3 判定标准** ①单药不良反应阳性信号识别标准:BCPNN法为IC025>0,且不良反应报告数≥3;GPS法为FDR<0.05,且不良反应报告数≥3。②联合用药:结合研究目的,本研究中采用提升度来判断在伊布替尼相关报告中,联合用药情况对伊布替尼相关

报告不良反应发生的贡献情况,提升度越高,贡献度越高。③贝叶斯网络:网络图中黑色的实心圆圈表示离散型变量,白色的空心圆圈表示连续型变量,箭头方向指示因果关系。

**1.2.4 数据处理** 采用MySQL8.0进行数据管理和处理,采用R 4.2.1进行数据挖掘和统计分析。依据《ICH 国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)25.1版药物不良反应术语集的首选系统器官分类、高位语、高位组语和首选术语分别对不良反应进行分类描述。为提高阳性信号检出情况,删除系统器官分类为社会环境、产品问题和各种先天性家族性遗传性疾病等相关信息。

2 结果

2.1 不良反应报告基本情况

共获得不良反应报告背景信号11 410 998例,经数据清洗后,涉及伊布替尼不良反应报告52 976例,其中伊布替尼为首要怀疑药物的报告有51 762例,占97.71%。涉及伊布替尼的不良反应报告中,男性占比高于女性;平均年龄为(70.9±11.8)岁,40.73%为65岁以上老年患者,但该项缺失比例较高;在报告者中,消费者占比最高,为58.72%;发生国家以美国为主,占72.06%,其中发生在中国的报告有240例,仅占0.45%;伊布替尼的用药适应证以慢性淋巴细胞白血病最多,占48.10%,见表1。

2.2 单药不良反应信号挖掘结果

**2.2.1 首选语(首选术语)信号挖掘结果** BCPNN法获得伊布替尼不良反应阳性信号909个,GPS法获得伊布替尼不良反应阳性信号739个。BCPNN法相对敏感性更高,二者不同不良反应的信号强度排序有所不同,但BCPNN法获得的信号几乎全部包含了GPS法获得的信号(除外血细胞计数异常和肺真菌病)。信号强度前20位及发生频次前20位不良反应见表2、表3。

**2.2.2 系统器官分类信号挖掘结果** 伊布替尼不良反应阳性信号结果累及系统器官共涉及10类,其中,信号强度最高的为血液及淋巴系统疾病,其次为心脏器官疾病;报告数量最多的为感染及侵染类疾病,见表4。

表1 伊布替尼不良反应报告基本情况(n=52 976)

特征	数量(%)
性别	
男	30 872(58.28)
女	18 407(34.75)
未知	3697(6.98)
年龄(岁)	
<18	138(0.26)
18~64	7227(13.64)
≥65	21 578(40.73)
未知	24 033(45.37)
报告者	
消费者	31 105(58.72)
医师	12 277(23.17)
药师	5816(10.98)
其他	3661(6.91)
未知	109(0.21)
律师	8(0.02)
伊布替尼适应证 <sup>*</sup>	
慢性淋巴细胞性白血病	30 232(57.07)
不明	10 808(20.40)
套细胞淋巴瘤	5375(10.15)
瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症	3850(7.27)
非霍奇金淋巴瘤	1302(2.46)
B细胞小淋巴细胞淋巴瘤	1299(2.45)
其他	9983(16.64)
发生国家 <sup>#</sup>	
美国	38 174(72.06)
法国	2040(3.85)
加拿大	1980(3.74)
德国	1087(2.05)
英国	1084(2.05)
澳大利亚	971(1.83)
合计	52 976(100.00)

注:<sup>\*</sup>报告中存在多个适应证;<sup>#</sup>为排名前6位的国家

2.3 联合用药不良反应信号挖掘结果

首先对伊布替尼不良反应报告中的用药情况进行统计,结果显示,伊布替尼单药报告数量为27900例,占伊布替尼全部不良反应报告数量的46.84%;联合用药报告最多的药物为维奈托克,共746例,占1.25%,其次为利妥昔单抗,512例,占0.86%。用药方案例数前20位的排名情况见表5。

关联规则分析设置支持度下限0.008,置信度下

表2 信号强度排名前20位的伊布替尼不良反应阳性信号

序号	贝叶斯置信传播神经网络法			伽玛-泊松分布缩减法		
	不良反应	IC025	报告数量(例)	不良反应	postH <sub>0</sub>	报告数量(例)
1	淋巴细胞增多症	3.32	244	心房颤动	0	3398
2	鼓室积血	3.28	35	挫伤	0	2729
3	微孢子虫感染	3.27	73	出血	0	1769
4	脑曲霉病	3.04	113	血小板计数降低	0	1687
5	出血性水泡性咽喉炎	2.98	66	疾病进展	0	1485
6	血疱	2.72	228	白细胞计数升高	0	1381
7	指甲折断	2.70	540	胸腔积液	0	1189
8	淋巴细胞计数升高	2.67	274	淋巴结病	0	804
9	耳出血	2.63	149	青肿趋向增加	0	645
10	青肿趋向增加	2.62	645	指甲折断	0	540
11	指甲生长异常	2.62	74	瘀点	0	522
12	白细胞计数异常	2.61	440	曲霉菌感染	0	496
13	血液黏度降低	2.58	42	白细胞计数异常	0	440
14	瘀点	2.52	522	淋巴细胞增多症	9.21E-270	244
15	曲霉菌感染	2.40	496	血细胞减少症	6.01E-258	447
16	胸腔积血	2.37	139	白细胞计数降低	5.65E-243	1257
17	出血倾向	2.25	218	感染性肺炎	1.43E-235	2870
18	隐球菌性肺炎	2.13	35	血红蛋白降低	1.30E-232	1300
19	血小板计数异常	2.11	194	淋巴细胞计数升高	5.24E-225	274
20	白细胞计数升高	2.11	1381	鼻衄	1.88E-224	1000

表3 信号频次排名前20位的伊布替尼不良反应阳性信号

不良反应	报告数量	IC025	postH <sub>0</sub>
疲劳	4399	0.32	5.97E-107
腹泻	3801	0.42	6.66E-150
心房颤动	3398	2.06	0
感染性肺炎	2870	0.64	1.43E-235
挫伤	2729	1.75	0
乏力	2210	0.43	1.36E-92
跌倒	2078	0.37	8.04E-69
关节痛	2054	0.14	4.25E-13
皮疹	1886	0.17	1.80E-16
发热	1810	0.22	1.04E-27
出血	1769	1.85	0
肌痉挛	1734	1.02	1.99E-313
血小板计数降低	1687	1.33	0
头晕	1647	0.01	0.270149969
外周肿胀	1521	0.45	3.94E-74
疾病进展	1485	1.52	0
贫血	1450	0.46	7.30E-72
白细胞计数升高	1381	2.11	0
血红蛋白降低	1300	1.01	1.30E-232
白细胞计数降低	1257	1.06	5.65E-243

表4 伊布替尼不良反应阳性信号累及系统/器官

系统器官分类	报告数量(例)	IC025
血液及淋巴系统疾病	9779	0.81
心脏器官疾病	10 333	0.64
感染及侵袭类疾病	19 745	0.30
血管与淋巴管类疾病	6205	0.24
耳及迷路类疾病	1193	0.19
各类损伤、中毒及操作并发症	10 631	0.19
眼器官疾病	4197	0.15
各类检查	18 957	0.14
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	4434	0.02
皮肤及皮下组织类疾病	12 758	0.02

限0.25,去除冗余规则后,共获得823条规则。涉及不良反应首选术语9项,即曲霉菌感染(97条)、血小板减少症(97条)、血细胞减少症(97条)、发热性中性粒细胞减少症(97条)、出血(97条)、贫血(97条)、心房颤动(96条)、中性粒细胞减少症(95条)和感染(50条)。关联规则提升度整体排序结果显示(提升度相同则以支持度排序),受联合用药影响相对更多的不



表 5 例数排名前 20 位伊布替尼不良反应报告的用药情况

用药情况	报告数量	构成比(%)
单独用药	27 900	46.84
联合药物		
维奈托克	746	1.25
利妥昔单抗	512	0.86
维奈托克、奥妥珠单抗	306	0.51
奥妥珠单抗	265	0.44
利妥昔单抗、苯达莫司汀	177	0.30
利伐沙班	171	0.29
阿哌沙班	168	0.28
别嘌醇	154	0.26
阿司匹林	146	0.25
波尼松	116	0.19
维奈托克、替莫唑胺等 <sup>*</sup>	110	0.18
复必泰(新冠疫苗)	107	0.18
利妥昔单抗、来那度胺	99	0.17
维奈托克、利妥昔单抗	89	0.15
ELASOMERAN(新冠疫苗)	79	0.13
阿卡替尼	68	0.11
磺胺甲唑-甲氧苄啶	65	0.11
利妥昔单抗、磷酸氟达拉滨等 <sup>#</sup>	64	0.11
纳武单抗	62	0.10

注：<sup>\*</sup>具体联合药物为维奈托克、替莫唑胺、利妥昔单抗、奥法木单抗、奥妥珠单抗、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、依托泊苷、多西环素、地塞米松、卡铂；<sup>#</sup>具体联合药物为利妥昔单抗、磷酸氟达拉滨、环磷酰胺

良反应为血细胞减少症。进一步分析发现,伊布替尼分别联合异环磷酰胺+替莫唑胺、卡铂+替莫唑胺、卡铂+异环磷酰胺+奥妥珠单抗和卡铂+奥妥珠单抗+维奈托克的 4 种联合用药方案对于上述 9 种不良反应的发生均有最高的支持度、置信度和提升度。其中,相比于伊布替尼单独使用,联合了上述 4 种治疗方案的报告中,血细胞减少症的发生风险提高了 80.17 倍。

2.4 基于贝叶斯网络的心房颤动发生影响因素分析

选择心房颤动这一不良反应进行影响因素分析,选择的变量为年龄、性别、伊布替尼用药适应证及是否联合用药。贝叶斯网络结果显示,伊布替尼的用药适应证和患者性别均为是否发生心房颤动的影响因素,见图 1。伊布替尼不良反应报告中男性患者发生心房颤动的比例更高(男性比女性:6.51%比 5.34%);不同适应证发生心房颤动的比例差异较大,例如,伊布替尼不良反应报告中用药适应证为各种套

细胞淋巴瘤的心房颤动发生占比为 6.69%,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的心房颤动发生占比为 5.05%。

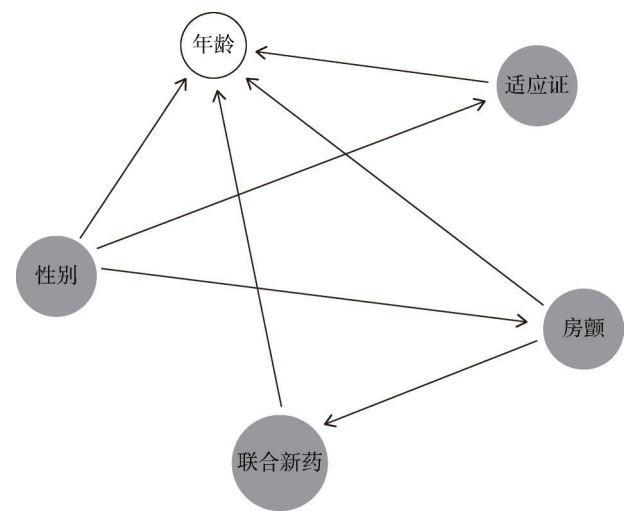


图 1 影响心房颤动发生的贝叶斯网络图

3 讨论

本研究基于 FAERS 数据库和 BCPNN 法、GPS 法、关联规则分析和贝叶斯网络的数据挖掘方法,从单药不良反应信号挖掘、联合用药不良反应信号挖掘以及伊布替尼相关性心房颤动发生影响因素初步探索这 3 个方面对伊布替尼上市后安全性问题进行综合分析。总体上,单药信号强度较高及发生频次较多的不良反应阳性信号与目前说明书中列出的安全性信息大致相同,但也有一些新的发现。

3.1 单药不良反应阳性信号分析

BCPNN 法和 GPS 法均属贝叶斯比例失衡法,均可通过应用贝叶斯判别方法综合检验信息和样本信息,改进了统计决策,尤其适合于在超大型数据库中进行信号筛选<sup>[3-6]</sup>。其中 BCPNN 法由 WHO 乌普萨拉药品监测中心所采用,GPS 法由美国 FDA 所采用。本研究结果显示,两种方法获得的总信号数以 BCPNN 法更多,敏感性更高。在阳性信号中,大部分为已知的常见不良反应信号,如淋巴细胞增多症、疲劳、腹泻、心房颤动,以及各种出血相关不良反应等,但也有很多新的或有待进一步明确不良反应信号值得关注。

国家药品审评中心伊布替尼技术审评报告中,安全性技术审评意见中指出“尽管就目前数据尚不能肯

定室性心动过速和乙型肝炎病毒再激活与本品治疗的关系,但不排除潜在风险”。2017年11月,澳大利亚治疗产品管理局发布安全通报,警告伊布替尼的室性心动过速、乙型肝炎病毒再激活和机会性感染风险。美国FDA于同年12月批准伊布替尼说明书修订,在警告和注意事项中增加接受本药治疗有致死性或严重心律失常报道,需定期检测。2018年7月,加拿大卫生部通报了伊布替尼致严重且危及生命的室性心动过速风险评估结果,认为伊布替尼与室性心动过速之间存在可能的关联。本研究也发现了室性心动过速的阳性信号,报告例数为114例。心律失常类不良反应信号共21个,涉及报告4998例,其中心房颤动(3398例)为目前最确切的不良反应,也有心室颤动(77例)、心脏传导异常(80例)等新的不良反应信号。此外,本研究同样发现了乙型肝炎再激活的阳性信号,虽报告例数仅71例,但也在一定程度上验证了该不良反应的发生风险。除乙型肝炎外,戊型肝炎也为阳性信号,报告例数为24例。

2020年7月,加拿大卫生部修改伊布替尼产品专论,警示脑血管意外风险。声称已有与使用伊布替尼相关的脑血管意外、短暂性脑缺血发作及缺血性卒中的病例报告,但伊布替尼与上述事件的因果关联尚未确立。本研究中的阳性不良反应信号显示,使用伊布替尼后确有脑血管意外(601例)和短暂性脑缺血发作(245例)风险。建议临床予以关注,监测相关情况的发生并及时予以处理。

2019年的一项meta分析针对慢性淋巴细胞白血病患者使用伊布替尼后出现的不良反应进行分析,结果显示伊布替尼与贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症和发热性中性粒细胞减少症的风险升高无关<sup>[7]</sup>。但在本研究中,上述不良反应均为明确的阳性不良反应信号,且报告例数和信号强度均较高。因此,伊布替尼的相关血液学毒性应进一步探讨。

国内曾报道1例伊布替尼致严重肝损伤病例<sup>[8]</sup>,国外也有3例伊布替尼致急性肝损伤的个案报道<sup>[9]</sup>。目前认为,伊布替尼引起肝损伤属于罕见的不良反应,说明书未有相关不良反应内容提及,但因药源性肝损伤是比较重要的不良反应,本研究利用大数据优势进行识别,结果并未检测到相关肝损伤不良反应信号。但因伊布替尼主要经肝脏代谢,对于已有肝损伤

的患者,伊布替尼说明书中已明确建议予以减量或停用。

此外,本研究还发现了例如鼓室积血(35例)、胸腔积液(1189例)、骨折(640例)、感染性休克(257例)、青光眼(102例)等多种说明书中未提及的新的不良反应信号,有待于后续进一步研究。

### 3.2 联合用药不良反应阳性信号分析

目前,相关指南或共识推荐的联合用药方案中,多联合化疗免疫或其他免疫治疗。NCCN指南(2019V2)<sup>[1]</sup>中推荐伊布替尼联合或不联合利妥昔单抗用于华氏巨球蛋白血症的一线治疗。本研究中最常见的联合用药包括伊布替尼+维奈托克、伊布替尼+利妥昔单抗和伊布替尼+维奈托克+奥妥昔单抗等。现有研究表明,对于老年患者,伊布替尼+维奈托克可有效治疗复发性慢性淋巴细胞白血病,而伊布替尼+利妥昔单抗似乎未见明显获益,但尚需更长时间的随访来进一步证实;在安全性方面,利妥昔单抗的联用会抑制伊布替尼产生的淋巴细胞增多,可能一定程度上减轻伊布替尼的血液系统毒性<sup>[10-11]</sup>。而在年轻慢性淋巴细胞白血病患者中,加用奥妥珠单抗可改善无进展生存期,但会增加毒性<sup>[10]</sup>。本研究中关联规则分析结果显示,联用异环磷酰胺、替莫唑胺、卡铂、奥妥珠单抗和维奈托克,最有可能导致伊布替尼的部分不良反应风险增加,其中影响最大的不良反应为血细胞减少症。此外,联用最多的药物维奈托克已证实可导致危及生命的肿瘤溶解综合征,该不良反应同样也是伊布替尼的不良反应之一。因此,尽管本研究关联规则分析并未挖掘到维奈托克可增加伊布替尼的肿瘤溶解综合征风险,但临床在联合用药时仍应注意风险防范,加强监测。此外,说明书中还明确提示,如与抗血小板药、抗凝药联用会增加出血风险,应权衡利弊;因伊布替尼主要经CYP3A代谢,与相关CYP3A抑制剂合用时应注意不良反应风险增加的情况,并遵循说明书进行相应的剂量调整或停药。

### 3.3 使用伊布替尼发生心房颤动的影响因素探索

心房颤动是目前伊布替尼相对较为明确的一种不良反应<sup>[12]</sup>,是其最常见的3级或4级非血液学不良反应( $\geq 5\%$ )之一,发生率为5%~17%<sup>[13]</sup>。一项发表于2017年的研究探讨了伊布替尼相关心房颤动的危险因素,结果显示,高龄、男性、心脏瓣膜病和高血压为

新发伊布替尼相关性心房颤动的独立危险因素<sup>[14]</sup>;另有研究发现,年龄超过65岁和既往心房颤动史是心房颤动发生的独立危险因素、结构性心脏病是心房颤动的强危险因素<sup>[15]</sup>。本研究利用大数据对伊布替尼相关性心房颤动的影响因素进一步探索,结果显示,在年龄、性别、伊布替尼使用适应证、是否联合用药这4个变量中,性别和适应证是伊布替尼相关性心房颤动是否发生的影响因素,而年龄并未表现出对心房颤动发生的影响,可能有两点考虑:首先,数据库中伊布替尼相关不良反应报告的患者绝大多数为老年患者(65岁以上),年龄差距并不明显;其次,年龄字段的信息缺失记录较多,占45.37%,可能使结果产生一定偏倚。

综上所述,伊布替尼的安全性整体尚在可接受范围内,但也有部分严重的和新的不良反应信号值得临床和研究者进一步关注;联合用药时,应关注部分化疗/免疫治疗药物联合应用时的不良反应风险增加情况,同时也应关注说明书中提及的药物相互作用,避免与强效或中效CYP3A抑制剂同时给药。性别和适应证可能是影响伊布替尼相关性心房颤动发生的因素,但仍需后续研究进一步验证。本研究基于FAERS数据库进行数据挖掘,因伊布替尼在我国上市时间较晚,涉及中国人群的信息也较少,后续仍需在中国开展基于电子病历数据或不良反应自发呈报系统数据的上市后真实世界研究,以进一步探讨伊布替尼在中国人群中的安全性。

## 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心.上市药品信息详细信息[EB/OL].[2022-09-14].<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=2d082dad10a9216ecbb83aab c86a4481>.
- [3] 王巍巍,张格,杨智荣,等.医疗保健数据库的安全信号检测方法概述[J].中国循证医学杂志,2021,21(4):475-481.
- [4] 叶小飞.上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考[J].海军军医大学学报,2022,43(2):117-122.
- [5] Ahmed I, Haramburu F, Fourrier-Réglat A, et al. Bayesian pharmacovigilance signal detection methods revisited in a multiple comparison setting[J].Stat Med, 2009, 28(13): 1774-1792.
- [6] Ahmed I, Thiessard F, Miremont-Salamé G, et al. Early detection of pharmacovigilance signals with automated methods based on false discovery rates: a comparative study[J].Drug Saf, 2012, 35(6):495-506.
- [7] Zhou Y, Lu H, Yang M, et al. Adverse drug events associated with ibrutinib for the treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J].Medicine, 2019, 98(33): e16915.
- [8] 饶晶晶,鲍立,王宇彤,等.伊布替尼致严重肝损伤1例[J].中国医院药学杂志,2020,40(21):2289-2290.
- [9] Tafesh ZH, Coleman M, Fulmer C, et al. Severe hepatotoxicity due to ibrutinib with a review of published cases[J].Case Rep Gastroenterol, 2019, 13(2): 357-363.
- [10] Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia[J].Blood, 2019, 133(10):1011-1019.
- [11] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL[J].N Engl J Med, 2018, 379(26):2517-2528.
- [12] Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis[J].PLoS One, 2019, 14(2): e0211228.
- [13] 王京京,詹成创,苏梦琦,等.伊布替尼相关性心房颤动研究进展[J].国际心血管病杂志,2020,47(2):92-96.
- [14] Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials[J].Haematologica, 2017, 102(10): 1796-1805.
- [15] Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice[J].Br J Haematol, 2018, 180(5):666-679.

收稿日期:2022-11-25

本文编辑:杨昕