

基于FAERS数据库的替莫唑胺不良事件信号挖掘与分析



经纬俊¹, 彭苗苗², 葛卫红^{1,2}

1. 徐州医科大学鼓楼临床学院 (南京 210008)

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 (南京 210008)

【摘要】目的 挖掘真实世界中替莫唑胺相关的药物不良事件 (ADE) 信号, 为替莫唑胺的临床安全用药提供参考依据。**方法** 运用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS), 收集 2004 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日 FAERS 数据库中替莫唑胺的 ADE 报告数据, 通过报告比值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** 数据库中, 以替莫唑胺作为首要怀疑药物的 ADE 报告共 24 725 份, 共识别出 300 个 ADE 信号, 共涉及 23 个系统器官分类, 排名前 5 位的依次是血液及淋巴系统疾病、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, 以及各类损伤、中毒及操作并发症等; 报告数较多的 ADE 信号有血小板减少症、血小板计数降低、中性粒细胞减少症、全血细胞减少症、惊厥发作和发热性中性粒细胞减少症等。挖掘到 42 个新的疑似不良反应, 这些在说明书中未有记录, 如假单胞菌皮肤感染、疱疹性脑膜脑炎、舌下神经性瘫痪、汗孔角化病等。**结论** 替莫唑胺在真实世界中发生的常见不良反应与说明书大体一致, 但也有一些新的疑似不良反应被发现, 临床使用时应特别关注这些新的不良反应, 并建议对患者的不良反应进行监测, 及时采取相应措施。

【关键词】 替莫唑胺; 美国食品药品监督管理局不良事件报告系统; 信号挖掘; 药物不良事件

Signal mining and analysis of temozolomide adverse events based on FAERS datadase

JING Weijun¹, PENG Miaomiao², GE Weihong^{1,2}

1. *Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Xuzhou Medical University, Nanjing 210008, China*

2. *Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated with Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China*

Corresponding author: GE Weihong, Email: 6221230@sina.com

【Abstract】Objective To mine temozolomide-related adverse drug event (ADE) signals in the real world and to provide a reference for the safe clinical use of temozolomide. **Methods** The U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) was used to collect the ADE reporting data of temozolomide in the FAERS database from January

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202311238

基金项目: 南京鼓楼医院医学发展医疗救助基金会资助项目 (NDYG2020042); 天晴医院药学基金科研项目 (Q202006)
通信作者: 葛卫红, 硕士, 主任药师, Email: 6221230@sina.com

1, 2004 to December 31, 2022. The signal mining was performed using the report ratio method and Bayesian confidence interval progressive neural network method to analyze the occurrence of ADE. **Results** In the database, there were 24 725 ADE reports with temozolomide as the primary suspected drug, and a total of 300 ADE signals were identified, involving 23 system organ categories, and the top 5 were blood and lymphatic system diseases, systemic diseases and various reactions of administration sites, various examinations, various neurological diseases, various injuries, poisoning and procedural complications etc. the most frequently reported ADE signals included thrombocytopenia, low platelet count, neutral granulocytopenia, pancytopenia, convulsive attacks, and febrile neutropenia. 42 new suspected adverse reactions were discovered, which were not recorded in the instructions, such as pseudomonas skin infection, herpetic meningoencephalitis, hypoglossal nerve paralysis, porokeratosis, etc. **Conclusion** The common adverse reactions of temozolomide in the real world are generally consistent with the instructions, but some new suspicious adverse reactions have been discovered. During clinical drug use, special attention should be paid to these new adverse reactions, and it is recommended to monitor patients' adverse reactions and take appropriate measures in a timely manner.

【Keywords】 Temozolomide; FDA Adverse Event Reporting System; Signal mining; Adverse drug event

替莫唑胺 (temozolomide) 是首个口服有效的咪唑并四嗪类抗肿瘤药物, 1999 年获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 用于治疗复发性间变性星形细胞瘤^[1]。2008 年, 替莫唑胺在中国批准上市, 主要用于治疗新诊断的或经常规治疗后的复发/进展的多形性胶质瘤母细胞瘤和间变性星形细胞瘤。替莫唑胺是目前治疗脑胶质瘤的唯一口服药物, 其优点包括服用方便、易穿透血脑屏障、高生物利用度, 并能提高放疗的敏感性^[2]。替莫唑胺被认为不良反应较轻, 主要是胃肠道反应, 但在临床使用过程中, 替莫唑胺可能导致严重的骨髓抑制, 这是导致患者停药的主要原因之一^[3]。目前仍缺乏基于真实世界数据的替莫唑胺药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 的系统性研究, 为确保临床用药安全, 本研究借助不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 中的数据, 对替莫唑胺的 ADE 进行信号分析, 研究替莫唑胺在真实世界中 ADE 的发生情况, 以期为临床安全使用替莫唑胺提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

采用 OpenVigil 2.1 检索 FAERS 数据库, OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net/>) 是针对 FAERS 资料库的药物警戒数据提取、挖掘

和分析工具^[4]。检索时间范围为 2004 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日, 以替莫唑胺的通用名 “temozolomide” 和商品名 “temodal” 为关键检索词, 筛选出以替莫唑胺为首要怀疑药物的所有 ADE 报告。

1.2 方法

1.2.1 数据标准化

参照《ICH 国际医学用语词典》对 ADE 报告中的首选术语 (preferred term, PT) 进行系统映射与汉化处理, 并映射到对应的系统器官分类 (system organ class, SOC), 完成 ADE 国际术语统一化; 同时删除存疑和空白数据, 及与适应症直接有关的 ADE, 形成本研究的原始数据。

1.2.2 数据筛选与统计分析

报告比值比法 (reporting odds ratio, ROR) 是目前在 ADE 分析统计方法中灵敏度较高的方法, ROR 法的计算是基于比例失衡测量法四格表 (表 1), 该方法虽灵敏度高, 且能消除大量偏倚, 但特异性较低, 会产生假阳性结果; 而贝叶斯可信区间递进神经网络法 (bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 的结果更稳定, 特异性优于 ROR 法, 从而降低检出的假阳性信号^[5]。为确保结果的准确和可信度, 降低单一算法导致的结果偏倚, 本研究将 ROR 和 BCPNN 结合起来对替莫唑胺上市后的警

戒信号进行挖掘（公式见表 2）。根据表 2 中的阈值对每个 PT 进行判定筛选，仅当满足 2 种算法的判定标准，才生成 1 个 ADE 信号。最后将与适应证关联的 PT 剔除，以减少“适应症偏倚”，

并确定最终纳入分析的 ADE 信号。ADE 信号的产生提示与药物之间存在统计学关联，信号的数值越大，代表关联性越强，具体信号强弱分级标准见表 3^[6]。

表1 比值失衡法四格表

Table 1. Fourfold table of measures of disproportionality

项目	目标ADE报告数	其他ADE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	a+b+c+d

表2 ROR法与BCPNN法计算公式及信号标准

Table 2. Calculation formulas and signal standards for the ROR and BCPNN methods

方法	计算公式	阈值	参数说明
ROR法	$ROR = \frac{a/c}{b/d}$ $95\%CI = e^{(\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d})}$	a≥3, 且95%CI下限>1, 则生成1个信号	a为目标药物的目标ADE报告数; b为目标药物其他ADE报告数; c为其他药物的目标ADE报告数; d为其他药物的其他ADE报告数; N=a+b+c+d; γ、γ _{ij} 为Dicichlet分布的参数; α _i 、α、β _j 、β为Beta分布的参数; SD为标准差; IC _{0.25} 为IC的95%CI下限; 设α=β=2, γ _{ij} =β _j =α _i =1
BCPNN法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $Y = Y_{ij} \frac{(N+\alpha)(N+\beta)}{(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $E(IC) = \log_2 \frac{(a+\gamma_{ij})(N+\alpha)(N+\beta)}{(N+\gamma)(a+b+\alpha_i)(a+c+\beta_j)}$ $V(IC) = \left(\frac{1}{\ln 2}\right)^2 \left(\frac{N-\alpha+\gamma-\gamma_{ij}}{(\alpha+\gamma_{ij})(1+N+\gamma)} + \frac{N-a-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i)(1+N+\alpha)} + \frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j)(1+N+\beta)} \right)$ $SD = \sqrt{V(IC)}$ $IC_{0.25} = E(IC) - 2SD$	a≥3, 且 95%CI下限>0, 则生成1个信号	a为目标药物的目标ADE报告数; b为目标药物其他ADE报告数; c为其他药物的目标ADE报告数; d为其他药物的其他ADE报告数; N=a+b+c+d; γ、γ _{ij} 为Dicichlet分布的参数; α _i 、α、β _j 、β为Beta分布的参数; SD为标准差; IC _{0.25} 为IC的95%CI下限; 设α=β=2, γ _{ij} =β _j =α _i =1

表3 ROR法与BCPNN法信号强弱分级标准

Table 3. Signal strength grading standards for ROR and BCPNN methods

项目	弱信号	中等强度信号	高强度信号
ROR法	1<ROR-1.96SE<50	50≤ROR-1.96SE<1 000	ROR-1.96SE≥1 000
BCPNN法	0<IC-2SD≤1.5	1.5<IC-2SD≤3.0	IC-2SD>3.0

2 结果

2.1 ADE报告基本信息

2004年1月1日至2022年12月31日美国FAERS数据库中以替莫唑胺为首要怀疑药品的ADE报告24 725份,基于表2的ADE信号判定标准,挖掘出300个与替莫唑胺相关的ADE信号,共得到8 053份ADE报告,具体结果见表4。

2.2 替莫唑胺ADE信号累及的SOC分类

300个ADE信号共累及23个SOC,结果见表5。

2.3 替莫唑胺ADE风险信号

300个ADE信号按照发生频次和信号强度(按ROR排序)分别进行排序,将排名前30的PT进行展示,结果见表6和表7。发生频次较高的PT包括血小板减少症、血小板计数降低、中性粒细胞减少症、全血细胞减少症、惊厥发作、发热性中性粒细胞减少症等,主要集中在血液系统和神经系统方面。信号强度较高的PT包括假单胞菌皮肤感染、颅内肿瘤出血、中枢神经系统坏死、舌下神经瘫痪、肿瘤坏死等,系统分布较为分散。

表4 替莫唑胺ADE报告基本情况

Table 4. Basic characteristics of ADE signals for temozolomide

基本信息	分类	报告数 (n=24 725)	构成比 (%)
性别	男	11 082	44.82
	女	10 685	43.22
	不明或缺失	2 958	11.96
年龄段/岁	≤18	1 183	4.78
	19~49	4 449	17.99
	50~69	8 416	34.04
	≥70	2 818	11.40
	不明或缺失	7 859	31.79
国家/地区	美国	14 386	58.18
	欧洲	5 268	21.31
	日本	1 533	6.20
	中国	154	0.62
	其他	3 384	13.69
严重ADE	死亡	5 278	21.35
	致残	432	1.75
	危及生命	1 773	7.17
	住院或住院时间延长	10 915	44.15

表5 替莫唑胺ADE信号累及的SOC分类结果

Table 5. SOC classification results of temozolomide ADE signal involvement

系统器官分类	信号数 (n=300)	报告数 (n=8 053)	构成比 (%)
血液及淋巴系统疾病	24	2 152	26.72
全身性疾病及给药部位各种反应	17	1 134	14.08
各类检查	38	1 102	13.68
各类神经系统疾病	43	725	9.00
各类损伤、中毒及操作并发症	12	707	8.78
感染及侵染类疾病	40	498	6.18
血管与淋巴管类疾病	13	458	5.69
各种手术及医疗操作	16	300	3.73
呼吸系统、胸及纵隔疾病	18	241	2.99
肝胆系统疾病	18	160	1.99
代谢及营养类疾病	11	116	1.44
各种先天性家族性遗传性疾病	5	103	1.28
免疫系统疾病	5	79	0.98
胃肠系统疾病	8	72	0.89
精神病类	2	65	0.81
皮肤及皮下组织类疾病	7	36	0.45
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	6	23	0.29
内分泌系统疾病	5	23	0.29
妊娠期、产褥期及围产期状况	4	23	0.29
心脏器官疾病	3	15	0.19
社会环境	2	10	0.12
眼器官疾病	2	6	0.07
肾脏及泌尿系统疾病	1	5	0.06

表6 替莫唑胺发生频次排名前30位的风险信号
Table 6. Top 30 risk signals for the frequency of temozolomide

首选术语	频次	95%CI (ROR) 下限	95%CI (BCPNN) 下限
血小板减少症	657	15.396 997 294	2.282 658 430
血小板计数降低	374	8.466 369 916	1.508 417 317
中性粒细胞减少症	328	5.759 252 476	0.975 094 456
全血细胞减少症	282	12.531 703 823	2.102 141 063
惊厥发作	242	4.813 602 016	0.756 162 908
发热性中性粒细胞减少症	230	9.634 049 624	1.753 539 625
肺栓塞	193	3.651 654 164	0.389 711 191
白细胞计数降低	186	3.801 917 670	0.452 209 548
骨髓功能衰竭	160	14.501 003 405	2.384 199 187
淋巴细胞减少症	154	26.100 914 054	3.220 165 942
脓毒症	149	3.011 734 569	0.148 607 913
白细胞减少症	139	6.295 920 184	1.214 389 606
深静脉血栓形成	121	3.102 485 211	0.221 417 364
脑水肿	109	17.333 530 360	2.694 842 326
丙氨酸氨基转移酶升高	105	3.453 772 912	0.397 412 475
再生障碍贫血	93	38.229 879 846	3.830 821 145
中性粒细胞计数降低	87	4.893 972 654	0.928 905 852
淋巴细胞计数降低	82	9.832 669 248	1.937 502 011
曲霉菌感染	72	19.605 376 491	3.261 011 789
血细胞减少症	66	13.755 064 906	2.457 119 592
血毒性	63	14.807 731 835	2.571 308 692
精神状态改变	62	3.688 838 538	0.588 543 899
高频突变	61	9 015.833 772 303	8.322 300 979
轻偏瘫	58	5.928 282 438	1.282 853 953
失语	58	3.393 071 381	3.133 567 714
耶氏肺孢子菌肺炎	57	9.379 338 070	3.632 546 468
大脑出血	53	2.433 489 104	0.025 260 598
瘀点	40	7.289 894 490	1.667 078 415
γ -谷氨酰转移酶升高	39	3.297 093 725	0.536 470 161
各种制剂毒性	38	3.107 641 60	0.458 440 478

表7 替莫唑胺信号强度排名前30位的风险信号 (按ROR排序)

Table 7. Top 30 risk signals for the signal intensity of temozolomide (sorted by ROR value)

首选术语	频次	95%CI (ROR) 下限	95%CI (BCPNN) 下限
假单胞菌皮肤感染	3	132.537 761 559	6.829 168 692
颅内肿瘤出血	21	94.744 817 539	5.411 613 214
中枢神经系统坏死	17	83.083 432 213	5.318 653 322
舌下神经性瘫痪	4	66.412 214 874	5.861 523 129
肿瘤坏死	35	56.740 063 156	4.580 860 176
致突变效应	3	54.812 827 900	5.877 259 517
单纯疱疹性脑炎	14	45.660 997 369	4.606 844 058
自体造血干细胞移植	3	43.258 549 787	5.590 669 608
胆管穿孔	4	38.849 536 742	5.191 230 99
汗孔角化病	7	38.633 115 601	4.759 107 45
再生障碍性贫血	93	38.229 879 846	3.830 821 145

续表7

首选术语	频次	95%CI (ROR) 下限	95%CI (BCPNN) 下限
耶氏肺孢子菌感染	11	35.453 326 996	4.379 085 155
遗传性运动感觉神经病	4	30.046 700 111	4.855 121 334
淋巴细胞减少症	154	26.100 914 054	3.220 165 942
肌病	3	25.194 928 380	4.901 192 529
头部磁共振成像异常	34	25.072 494 798	3.463 020 06
发热性骨髓再生障碍	30	23.421 883 370	3.404 007 748
血小板输注	14	20.236 099 308	3.484 979 623
曲霉菌感染	72	19.605 376 491	1.474 719 195
疱疹性脑膜炎	4	18.090 723 042	4.171 481 959
脑脊液培养阳性	3	18.085 901 675	4.460 116 694
脑水肿	109	17.333 530 360	2.694 842 326
尿崩症	25	17.182 554 747	3.026 039 193
疱疹性脑膜脑炎	8	16.329 732 671	3.489 857 651
皮肤黏膜疹	3	15.608 494 810	4.260 773 129
血小板减少症	657	15.396 997 294	2.282 658 43
血毒性	63	14.807 731 835	2.571 308 692
骨髓抑制	25	14.655 170 557	2.212 823 836
血管源性脑水肿	7	14.584 257 177	3.420 340 995
骨髓功能衰竭	160	14.501 003 405	2.384 199 187

2.4 替莫唑胺新的疑似不良反应

将 300 个 ADE 信号按“1.2”项下信号强弱判断标准进行分级，本次研究只记录中等强度以上的 ADE，并与替莫唑胺药品说明书进行对比，将产品问题、各类损伤、中毒及操作并发症、社

会环境等与药物本身不良反应无关的信号排除，71 个 ADE 信号被挖掘，其中替莫唑胺说明书已明确提及或相关的不良反应有 29 个，新的疑似不良反应有 42 个，结果见表 8。

表8 替莫唑胺可疑不良反应

Table 8. Suspected adverse reactions of temozolomide

系统器官分类	首选术语 (报告数)
代谢及营养类疾病	尿崩症 (25)、肾源性尿崩 (8)、碱中毒 (3)*
肝胆系统疾病	肝细胞溶解 (14)*、胆管消失综合征 (6)*、胆管穿孔 (4)*、急性乙型肝炎 (3)
感染及侵袭类疾病	曲霉菌感染 (66)*、单纯疱疹性脑炎 (14)*、真菌性肺炎 (12)*、耶氏肺孢子菌感染 (11)、疱疹性脑膜脑炎 (8)*、机会感染 (8)*、细菌性脑膜炎 (7)*、巨细胞病毒性肺炎 (7)*、中枢神经系统感染 (5)*、疱疹性脑膜炎 (4)*、真菌性脓毒症 (4)*、脑曲霉病 (4)*、假单胞菌皮肤感染 (3)*、芽生菌病 (3)*、弯曲杆菌感染 (3)*
各类检查	血小板计数降低 (374)、淋巴细胞计数降低 (82)、淋巴细胞计数异常 (5)、天门冬氨酸氨基转移酶异常 (5)、嗜碱性粒细胞计数升高 (3)
各类神经系统疾病	失语 (58)、部分性癫痫发作 (21)、颅内肿瘤出血 (21)*、外周运动神经元病 (8)*、血管源性脑水肿 (7)、脑软化 (5)*、舌下神经性瘫痪 (4)*、遗传性运动感觉神经病 (4)*、硬膜下水囊瘤 (4)*、第III颅神经性瘫痪 (4)、同侧偏盲 (4)、基底神经节出血 (4)*、去大脑姿势 (3)*、脑干缺血 (3)*、脑膜疾病 (3)*
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌病 (3)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	耶氏肺孢子菌肺炎 (35)、感染性肺炎 (12)、肺实变 (12)*、葡萄球菌性肺炎 (7)、急性间质性肺部炎症 (4)、陈-施氏呼吸 (3)*
内分泌系统疾病	胰腺神经内分泌肿瘤 (4)*、垂体依赖性库欣综合征 (4)
皮肤及皮下组织类疾病	汗孔角化病 (7)*、皮肤黏膜疹 (3)*

续表8

系统器官分类	首选术语 (报告数)
全身性疾病及给药部位各种反应	发热性中性粒细胞减少症 (230)、发热性骨髓再生障碍 (30)
妊娠期、产褥期及围产期状况	影响胎儿的父亲药物 (4)
胃肠系统疾病	憩室穿孔 (9)*
血管与淋巴管类疾病	肿瘤坏死 (35)*、中枢神经系统坏死 (17)*、肿瘤出血 (15)*、肺动脉血栓形成 (3)*
血液及淋巴系统疾病	血小板减少症 (657)、全血细胞减少症 (282)、骨髓功能衰竭 (160)*、淋巴细胞减少症 (154)、再生障碍性贫血 (93)、血细胞减少症 (66)、血毒性 (63)*、瘀点 (40)、骨髓抑制 (25)*
眼器官疾病	角膜穿孔 (3)*

注:*为新的疑似不良反应。

3 讨论

3.1 ADE报告基本情况分析

在收集到的 24 725 份替莫唑胺 ADE 报告中, 男性患者比例略高于女性患者, 目前针对替莫唑胺 ADE 的发生是否有性别特异性还未见具体的相关研究, 考虑更多的应该是胶质瘤男女发生的概率, 这与胶质瘤的发病在性别上以男性居多基本吻合^[7]。年龄段分布方面, 除不明或缺失的 7 859 例以外, 替莫唑胺 ADE 发生年龄大部分集中在 19~69 岁之间, 占比 52.13%, 与胶质瘤高发人群发病年龄大多在 21~50 岁之间基本一致^[8-9]。报告主要以美国 (58.18%) 为主, 其次是欧洲 (21.31%) 和日本 (6.20%), 可能与替莫唑胺在各地使用的频率以及不同人种之间的发病差异有关, 欧美的高报告率也可能归因于欧美国家胶质瘤治疗的规范性和替莫唑胺的使用率较高。中国报告的占比较低, 仅占 0.62%, 可能与替莫唑胺进入中国临床使用时间较晚有关; 也不排除在中国存在部分患者术后未接受规范化的放化疗治疗, ADE 报告的数据较少。

3.2 替莫唑胺 ADE 信号涉及的 SOC 分析

在替莫唑胺 ADE 信号所涉及的 23 个 SOC 中, 血液及淋巴系统疾病的信号数及报告数排在首位, 占比 26.72%, 明显高于其他 SOC, 提示该 SOC 的 ADE 在临床中最为常见, 临床用药期间应给予关注, 替莫唑胺药品说明书中血液和淋巴系统提及常见的不良反应包括白细胞减少、淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少, 这与本次 ADE 挖掘得到的结果基本一致。本次替莫唑胺 ADE 挖掘也发现存在与说明书不一致的部分, 替莫唑胺说明书中描述胃肠道系统常见不良事件如恶心、呕

吐、便秘等极常见, 但在实际临床中观察到患者出现恶心、呕吐等胃肠道不适的并不多, 这方面与说明书及部分文献报道并不一致^[10-11]。本次真实世界研究也发现, 胃肠道疾病 ADE 信号排在第 14 位, ADE 报告数也只有 72 例。胃肠道系统 ADE 发生少的可能原因为: 替莫唑胺在患者空腹时服用, 服药 1 h 后再进食, 不能打开服用或咀嚼胶囊, 一杯水整粒吞服, 可以减少对胃肠道的刺激; 另外在接受口服替莫唑胺化疗半小时前会给予昂丹司琼或甲氧氯普胺预防恶心呕吐。故真实世界中胃肠道系统 ADE 报道较少, 这也说明替莫唑胺化疗前给予止吐药是有必要的, 可以提高患者服药的依从性。

3.3 ADE 信号分析

①替莫唑胺说明书有记录的 ADE 信号。替莫唑胺说明书中列出的 ADE 信号在本次不良事件挖掘中大部分有体现, 常见的不良反应也有一致性, 比如血小板减少、中性粒细胞减少、惊厥、白细胞减少等^[12]。从发生频次排序来看, 发作排名前 10 中有 8 个与血液和淋巴系统有关, 提示在临床中应特别关注替莫唑胺血液学方面的毒性。替莫唑胺血液系统 ADE 常见, 且可能会引起严重的 ADE, 因此在使用替莫唑胺同步放化疗和辅助化疗期间, 每周应进行全血细胞计数检测。当白细胞、红细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板有任何一项低于正常值, 应立即到医院血液科就诊, 进行升血细胞治疗, 直至全血细胞计数恢复正常, 才能在医生指导下再进行下一周期的治疗。

本次替莫唑胺 ADE 挖掘发现耶氏肺孢子菌肺炎报告病例较多, 说明书中提到在一项治疗时间延长到 42 d 的小规模试验中, 接受本品和放疗合并治疗的患者是耶氏肺孢子菌肺炎的高危者, 在

较长时间的给药方案治疗期间,接受替莫唑胺治疗的耶氏肺孢子菌肺炎发生率可能性较高,不管何种治疗方案,都应密切观察替莫唑胺治疗的全部患者发生耶氏肺孢子菌肺炎的可能性,特别是接受类固醇治疗的患者。因此无论淋巴细胞计数如何,对于接受42 d(最多49 d)合并治疗的全部患者,需要使用复方磺胺甲噁唑片预防耶氏肺孢子菌肺炎发生。对于男性患者,本次替莫唑胺 ADE 挖掘到4例影响胎儿的父亲 ADE,说明书中注意事项也提到对于服用替莫唑胺的男性患者应采取避孕措施,因为替莫唑胺具有遗传毒性,可能会对胎儿产生不良影响。

②新发现疑似不良反应。本次研究挖掘到42个未在说明书记录且信号强度在中等以上的 ADE 信号,其中感染及侵袭类疾病(占新的不良反应比例为19.72%)、各类神经系统疾病(占新的不良反应比例为14.08%)下新的疑似 ADE 信号最多,这两类 SOC 下新的不良反应占总的新的不良反应达到33.8%。尽管只有3例假单胞菌皮肤感染病例报告,但信号强度位于所有 ADE 信号中第1位,提示与替莫唑胺相关性强。感染及侵袭类疾病中新的疑似不良反应较多,这与肿瘤化疗患者往往合并有低蛋白血症、住院时间长等引起医院感染的危险因素有关^[13],加上使用替莫唑胺化疗又可能会出现白细胞下降、中性粒细胞减少的高度危险因素,因此患者出现感染的几率比较高。使用替莫唑胺化疗患者一旦出现严重感染征象时,应及时进行微生物送检培养明确病原菌,同时经验性应用抗菌药物。对于各类神经系统疾病下新的疑似 ADE,如舌下神经性瘫痪、颅内肿瘤出血、去大脑姿势、外周运动神经元病等,目前未见相关文献报道,这些症状可能与胶质瘤的进展有关。若患者在服用期间出现此类不良反应,需要仔细鉴别其与替莫唑胺的关联性,并在必要时采取干预措施和停药。

3.4 替莫唑胺严重ADE分析

在本次替莫唑胺的严重 ADE 挖掘中,发现替莫唑胺最常见的严重 ADE 为住院或住院时间延长,在严重 ADE 中占比44.15%。更值得重视的是本次 ADE 挖掘中还发现有5 278例与替莫唑胺有关的死亡 ADE 报告,占21.35%,死亡 ADE 报告中报告数最高的 ADE 是血小板减少症(657例),但信号强度最高的 ADE 是假单胞菌皮肤感染(3

例)。虽然本次研究挖掘到替莫唑胺 ADE 报告中死亡的病例较多,但是患者最终的死亡并不一定与替莫唑胺的使用有直接关联,FDA也未发布过关于替莫唑胺致死率的药物警戒。在替莫唑胺死亡的 ADE 报告中,并不能排除死亡发生是否与本身合并的基础疾病相关;另外需要注意的是胶质瘤不治疗或者胶质瘤复发后,引起占位效应,高颅压或引起脑脊液循环通路的受阻,而出现梗阻性脑积水、脑水肿、颅内高压、产生脑疝,最后引起中枢性的呼吸循环衰竭死亡。因此,使用替莫唑胺后患者死亡是否与替莫唑胺有关,仍需要进一步研究。尽管如此,对合并有多种基础疾病的胶质瘤患者和终末期胶质瘤患者,临床医师和临床药师应在患者使用替莫唑胺后对其加强药学监护,以避免出现严重不良反应。

3.5 研究的局限性

FAERS 数据库属于自发呈报系统,可能存在漏报、误报和信息缺失等问题;信息来源多样(如药师、患者、医生等),存在一定的报告偏倚,有信号低估的可能,而部分不良事件与疾病本身的进展及伴发症状难以区分,这些信号存在高估的可能^[14]。ADE 信号的生成只能说明药物与 ADE 之间存在统计学关联,提示 ADE 风险的潜在可能,并不一定存在必然的因果关系,仍需要结合有关文献和临床进一步研究与评估。本研究数据无法区分同步放化疗(替莫唑胺+放疗)和单药治疗(替莫唑胺单药治疗)期间出现的 ADE,可能会出现将放疗引起的 ADE 记为替莫唑胺的不良事件,导致 ADE 增多或高估。

参考文献

- 1 Zeiner PS, Filipski K, Filmann N, et al. Sex-dependent analysis of temozolomide-induced myelosuppression and effects on survival in a large real-life cohort of patients with glioma[J]. *Neurology*, 2022, 98(20): e2073-e2083. DOI: 10.1212/WNL.0000000000200254.
- 2 Jia JL, Alshamsan B, Ng TL. Temozolomide chronotherapy in glioma: a systematic review[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(2): 1893-1902. DOI: 10.3390/curroncol30020147.
- 3 Xin Y, Guo WW, Yang CS, et al. Meta-analysis of whole-brain radiotherapy plus temozolomide compared with whole-brain radiotherapy for the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer*

- Med-US, 2018, 7(4): 981-990. DOI: [10.1002/cam4.1306](https://doi.org/10.1002/cam4.1306).
- 4 Böhm R, Bulin C, Waetzig V, et al. Pharmacovigilancebased drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431. DOI: [10.1111/bcp.14868](https://doi.org/10.1111/bcp.14868).
 - 5 Hauben M, Zhou XF. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection[J]. *Drug Saf*, 2003, 26(3): 159-186. DOI: [10.2165/00002018-200326030-00003](https://doi.org/10.2165/00002018-200326030-00003).
 - 6 Guan Y, Ji L, Zheng L, et al. Development of a drug risk analysis and assessment system and its application in signal excavation and analysis of 263 cases of fluoroquinolone-induced adverse reactions[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 892503. DOI: [10.3389/fphar.2022.892503](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892503).
 - 7 Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(Suppl 5): v1-v100. DOI: [10.1093/neuonc/noz150](https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150).
 - 8 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
 - 9 Lieberman FS, Wang M, Robins HI, et al. Phase 2 study of radiation therapy plus low-dose temozolomide followed by temozolomide and irinotecan for glioblastoma: NRG oncology RTOG trial 0420[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(4): 878-886. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.008).
 - 10 郑宗清, 周开甲, 张鸣, 等. 手术联合替莫唑胺治疗脑胶质母细胞瘤的疗效及安全性 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(26): 137-139. [Zheng ZQ, Zhou KJ, Zhang M, et al. The efficacy and safety of surgery combined with temozolomide in the treatment of glioblastoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2020, 13(26): 137-139.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.26.065](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.26.065).
 - 11 汪雄, 刁长冬, 朱海霞, 等. 含替莫唑胺化疗方案不良反应发生情况及影响因素分析 [J]. *中国药学杂志*, 2021, 56(17): 1414-1419. [Wang X, Diao CD, Zhu HX, et al. Analysis of the occurrence and influencing factors of adverse reactions in the chemotherapy regimens containing temozolomide[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2021, 56(17): 1414-1419.] DOI: [10.11669/cpj.2021.17.010](https://doi.org/10.11669/cpj.2021.17.010).
 - 12 Saito T, Sugiyama K, Hama S, et al. Prognostic importance of temozolomide-induced neutropenia in glioblastoma, IDH-wildtype patients[J]. *Neurosurg Rev*, 2018, 41(2): 621-628. DOI: [10.1007/s10143-017-0903-3](https://doi.org/10.1007/s10143-017-0903-3).
 - 13 罗鸣. 肿瘤患者化疗后医院感染的危险因素调查分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(1): 9-10. [Luo M. Survey analysis of risk factors of nosocomial infections in cancer patients after chemotherapy[J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2011, 5(1): 9-10.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-9523.2011.01.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-9523.2011.01.006).
 - 14 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).

收稿日期: 2023 年 11 月 24 日 修回日期: 2024 年 01 月 18 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳