基于美国FAERS数据库挖掘与分析阿伐替尼ADE信号Δ

胡　颖*，李建萍，唐　斌，丁　乔#（遵义医科大学第三附属医院/遵义市第一人民医院神经重症医学科，贵州 遵义　563000）

中图分类号　R969.3；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）13-1622-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.13.15

摘　要　目的　为阿伐替尼的临床安全应用提供参考。**方法**　从美国FAERS数据库收集2020年1月9日至2022年9月30日关于阿伐替尼的药品不良事件（ADE）报告，采用比例失衡法中的报告比值比法和比例报告比法进行数据挖掘与分析。**结果**　共收集到以阿伐替尼为首要怀疑药物的ADE报告10 895份，排除无效信号后得到201个ADE信号，涉及19个系统器官分类。耳鸣、痴呆、四肢厥冷、血铁减少、血糖下降、发热、维生素D下降、维生素B_{12}下降等ADE，以及肌肉骨骼及结缔组织疾病、生殖系统及乳腺疾病这2个SOC中的所有ADE均未被该药的药品说明书收载。用药信息完整的ADE报告有670份，以神经系统（230份，占34.33%）和眼器官（277份，占41.34%）的ADE报告占比较大。与其他系统相比，日剂量和用药疗程对神经系统及眼器官ADE的影响显著（$P<0.05$），患者年龄对神经系统ADE的影响显著（$P<0.05$）。**结论**　年龄≥65岁、日剂量300 mg/d、用药疗程31～90 d的患者使用阿伐替尼后发生神经系统ADE的风险较高；而日剂量300 mg/d、用药疗程31～90 d的患者还容易发生眼器官ADE。临床在使用阿伐替尼过程中，应重点关注患者眼部、神经系统方面的异常表现，并及时予以干预。

关键词　阿伐替尼；药品不良事件；比例失衡法；信号挖掘；药物不良反应

Mining and analysis of the ADE signals of avapritinib based on FAERS database

HU Ying, LI Jianping, TANG Bin, DING Qiao (Dept. of Neurology and Critical Care Medicine, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University/Zunyi First People's Hospital, Guizhou Zunyi 563000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for clinically safe application of avapritinib. **METHODS** The adverse drug event (ADE) reports of avapritinib from January 9th, 2020, to September 30th, 2022 were collected from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. For data mining and analysis, reporting odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method in the proportional imbalance method were utilized. **RESULTS** A total of 10 895 ADE reports with avapritinib as the main suspect drug were gathered, and 201 ADE signals involving 19 systematic organ classifications were found after eliminating invalid signals. The instruction of the drugs did not mention any of the ADE, including tinnitus, dementia, chilly limbs, the reduction of blood iron, the reduction of blood sugar, fever, the reduction of vitamin D and vitamin B_{12}, as well as all ADE in the 2 SOCs of musculoskeletal and connective tissue illnesses, diseases of the reproductive system, and diseases of the breast. The majority of the ADE reports 670 cases with complete drug information were for the nervous system (230 cases, accounting for 34.33%) and ocular organ (277 cases, accounting for 41.34%). Compared with other systems, daily dose and treatment course showed significant effects on ADE of neurological system and ocular organ ($P<0.05$), and the patient's age had a significant impact on the ADE of the nervous system ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** A greater incidence of ADE after using avapritinib is present in patients older than 65 with a daily dose of 300 mg/d and a treatment period lasting between 31 and 90 days; patients receiving a daily dose of 300 mg/d and a treatment regimen lasting 31 to 90 days are more likely to experience ADE of the ocular organ. Attention should be given to the aberrant symptoms of the patient's eyes and nervous system throughout clinical use of avapritinib, and prompt intervention should be given.

KEYWORDS　avapritinib; adverse drug event; proportional imbalance method; signal mining; adverse drug reaction

胃肠道间质瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）是一种罕见的肿瘤，占胃肠道恶性肿瘤的1%～3%[1]。据统计，全世界每年GIST的发病率为0.001%～0.002%，多发于中老年患者，但在男女性中的发病率无明显差异[2-3]。临床数据表明，11%～47%的GIST患者在首次就诊时已发生转移，转移部位以肝脏和腹腔为主[4]。目前，外科手术是局限性或潜在可切除GIST的首选治疗

Δ **基金项目**　遵义市科技计划项目[No.遵市科合HZ字（2021）-256号]

* **第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：神经外科重症医学、神经循证医学、循证药学。电话：0851-28926446。E-mail：2742659187@qq.com

通信作者　副主任医师，博士。研究方向：神经外科重症医学、神经循证医学、循证药学。电话：0851-28926446。E-mail：543010175@qq.com

方案，但其复发率较高且容易使患者对后期放化疗产生耐药现象。近年来，舒尼替尼、瑞戈非尼和伊马替尼等分子靶向药物为晚期或转移性GIST患者带来了较为不错的临床获益，但部分患者因存在*PDGFRA* D842V或*c-kit* D816V突变而对上述药物耐药[5]。

阿伐替尼是一款口服选择性好、强效针对肿瘤驱动基因*c-kit*和*PDGFRA*突变的酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），可用于*PDGFRA*外显子18突变（包括*PDGFRA* D842V突变）不可切除或转移性GIST成人患者的治疗[6]。阿伐替尼在2020年1月9日获美国FDA批准上市；同年3月，获我国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）批准在中国上市，是我国首个获批的针对*PDGFRA*外显子18突变型GIST患者的精准治疗药物，已入选《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃肠间质瘤诊疗指南2021》[7]，为该类患者提供了突破性治疗方案。目前，阿伐替尼治疗晚期惰性系统性肥大细胞增多症（systemic mastocytosis，SM）患者的Ⅱ期临床试验正在全球范围内广泛开展[8]。近年来，国内外偶有阿伐替尼上市后药品不良事件（adverse drug event，ADE）的报道，如颅内出血、认知影响、QT间期延长等，但尚缺乏广泛系统性研究。本研究通过美国FDA不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）数据库挖掘与分析阿伐替尼的ADE信号，以期为该药临床应用的安全性提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源及处理

以“Ayvakit”“avapritinib”“BLU-285”“primary suspect drug”为主题词，通过美国FAERS数据库收集阿伐替尼2020年1月9日（美国FDA批准上市日）—2022年9月30日共11个季度的相关安全数据，剔除重复数据和无关报告后，获得以阿伐替尼为首要怀疑药物的ADE报告。使用《国际医学用语词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）中ADR术语集的系统器官分类（system organ class，SOC）和首选术语（preferred term，PT）对所得ADE报告进行整理和归纳。

1.2 信号检测

本研究采用比例失衡法中的报告比值比法（reporting odds ratio，ROR）和比例报告比法（proportional reporting ratio，PRR），在参考既往研究的基础上[9]，分别计算相应的ROR、PRR值和95%置信区间（confidence interval，CI）确定有无信号。对有信号的ADE采用ROR/PRR值与其标准误进行比较，从而确定ADE信号强度。为得到有参考价值的信号并避免假阳性信号的出现，本研究进行了二次筛选，即只选取ADE报告数≥5，且ROR、PRR值的95%CI下限＞2的ADE信号[10]，同时删除与安全性无关的信号（如医疗程序、患者中断治疗、疫苗接种并发症、穿刺术、无标签使用、肿瘤本身治疗无效和产品剂量遗漏问题等）。

1.3 信号分析

检索各ADE信号对应的患者性别、年龄、体质量、日剂量等信息，删除表述不清或信息不完整的病例。得到完整病例信息后，采用SPSS 27.0软件对以上数据进行统计分析（数据以例数或百分比表示，采用χ^2检验）。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 信号检测结果

本研究共获得ADE报告5 691 149份，其中以阿伐替尼为首要怀疑药物的ADE报告为10 895份（0.19%），采用ROR法和PRR法共检出296个ADE信号。经二次筛选后，最终得到201个信号，涉及胃肠系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、眼器官疾病、神经系统疾病等19个SOC，共8 159份报告。具体SOC及PT见表1；信号强度排前50位的ADE信号见表2。本研究未能挖掘到阿伐替尼药品说明书中记载的高血压、咳嗽、QT间期延长、视物模糊、眩晕、肝出血、心包积液、颅内出血等ADE，但所得肌肉骨骼及结缔组织疾病、生殖系统及乳腺疾病这2个SOC中的所有ADE均未被药品说明书收载。

2.2 目标信号分析结果

201个ADE信号对应ADE报告8 159份，其中用药信息完整的有670份，神经系统疾病（230份，占34.33%）和眼器官疾病（277份，占41.34%）的ADE报告占比较大。有研究发现，阿伐替尼在临床试验阶段，相较于其他不良反应（如常见的疲劳、胃肠道事件、水肿和贫血），认知影响和眼部出血是比较常见的严重不良反应；患者在接受每天1次300 mg和每天1次400 mg的阿伐替尼治疗后，分别有35%的患者出现认知影响（包括记忆障碍、认知障碍、脑病及颅内出血）和48%的患者出现眼部疾病（包括眼眶水肿、流泪、眼部出血、结膜出血及白内障），其中有0.9%的患者需要永久停止治疗以减少颅内出血风险，1.2%的患者需要中断剂量以减少眼部出血风险[11－12]。因此，本研究重点对神经系统、眼器官ADE与其他系统ADE的影响因素进行比较，结果见表3。

由表3可知，与其他系统ADE相比，患者日剂量和用药疗程对神经系统及眼器官系统ADE的影响显著（$P<0.05$），患者年龄对神经系统ADE的影响显著（$P<0.05$）。通过各项影响因素组内比较，可知年龄≥65岁（占62.23%）、日剂量300 mg/d（占93.24%）、用药疗程31～90 d（占54.55%）的患者更易出现神经系统ADE；而日剂量300 mg/d（占90.96%）、用药疗程31～90 d（占59.66%）的患者更易发生眼器官系统ADE。

表1　阿伐替尼ADE信号的SOC及PT（报告数/份）

SOC	PT
全身性疾病及给药部位各种反应（1 741）	乏力(618)、衰弱(170)、感觉异常(127)、下垂(94)、肿胀(96)、平衡障碍(88)、周围性水肿(100)、疾病进展(71)、药物不耐受(30)、发热[a](28)、压力(25)、冷觉[a](20)、肢体不适(17)、恐光症(9)、不宁腿综合征(9)、四肢厥冷[a](8)、步态无力(8)、青肿趋向增加[a](7)、电击感[a](5)、死亡(5)、周围循环不良(5)、超重(5)、外围肿胀(184)、症状复发(5)、用药剂量误漏(7)
胃肠系统疾病(1 487)	恶心(373)、腹泻(359)、呕吐(173)、腹痛(168)、腹胀(94)、便秘(66)、消化不良(36)、胃疾病(34)、疝痛[a](38)、腹水(23)、胃食管反流病(22)、便血(23)、牙病症(18)、打喷嚏(9)、嘴唇干(7)、溃疡出血(7)、鼻腔充血(6)、食管裂孔疝[a](6)、牙损伤[a](8)、脾肿大(17)
各类检查(962)	血小板减少(175)、血红蛋白降低(121)、白细胞计数减少(82)、红细胞数量减少(70)、体质量下降(70)、血胆红素增加(17)、血钾减少(26)、血细胞计数异常(91)、血铁减少[a](20)、血糖下降[a](18)、血肌酸增加(23)、白细胞计数增加(22)、血镁减少(15)、嗜中性粒细胞计数减少(14)、血细胞比容下降(12)、血磷减少(11)、淋巴细胞计数减少(8)、维生素B_{12}下降[a](7)、甲状腺功能检查异常(7)、血压不正常(7)、血小板计数增加(6)、血钠减少(6)、血镁增加[a](5)、单核细胞计数增加(5)、缺铁[a](10)、肾功能检查异常(5)、维生素D下降[a](8)、红细胞计数异常(9)、类胰蛋白酶增加[a](68)、类胰蛋白酶减少[a](24)
皮肤及皮下组织类疾病(923)	面肿(216)、头发颜色变化(127)、脱发(65)、红斑[a](47)、脸水肿(46)、光敏性反应(33)、色素沉着(19)、皮疹性瘙痒(18)、敏感肌肤(15)、皮肤萎缩(11)、晒伤[a](10)、皮肤纹理异常(7)、瘀点(5)、皮肤脱色(5)、皮疹(142)、皮肤变色(34)、皮肤病(14)、皮肤裂伤(6)、紫癜[a](5)、皮肤干燥(42)、皮疹黄斑(20)、头发纹理异常(13)、指甲变色[a](5)、血疱(5)、黄皮肤(5)、痤疮[a](8)
精神病类(707)	记忆障碍(223)、失眠(170)、认知障碍(107)、失语症(71)、昧觉障碍(63)、抑郁症(37)、精神障碍(16)、嗜睡(15)、胡言乱语(5)
眼器官疾病(625)	流泪(161)、眶周水肿(141)、眼睛水肿(196)、眼皮肿胀(28)、眼部充血(23)、白内障[a](21)、眼黄疸[a](10)、眼睑下垂(10)、眼部分泌物[a](9)、眼睛瘙痒(9)、眼睑缘结硬皮[a](6)、睑腺炎[a](6)、结膜出血(5)
神经系统疾病(506)	头晕(154)、精神混乱状态(78)、语言障碍(47)、昧觉障碍(44)、失忆症(36)、昧觉丧失(33)、痴呆[a](23)、头痛(13)、失音症(18)、颅脑损伤(11)、定向障碍(11)、神经痛(9)、原发性进行性失语(7)、嗅觉缺失[a](6)、目光呆滞[a](11)、执行功能障碍(5)
肌肉骨骼及结缔组织疾病(277)	关节肿胀[a](52)、背部障碍[a](13)、骨痛[a](37)、坐骨神经痛[a](10)、背痛[a](72)、肌肉无力[a](42)、关节病[a](20)、肌肉骨骼不适[a](8)、脊柱骨折[a](8)、上肢骨折[a](8)、肌肉骨骼胸痛[a](7)
代谢及营养类疾病(226)	食欲下降(190)、食欲增加[a](13)、食物不耐受[a](9)、甲状腺疾病(9)、乳糖不耐受[a](5)
呼吸系统、胸及纵隔疾病(135)	鼻塞(32)、胸腔积液(40)、流涕(18)、唾液分泌过多(10)、睡眠呼吸暂停综合征(8)、颈部肿块[a](5)、嗅觉倒错(5)、腹腔积液(5)、咽肿胀[a](12)
感染及侵袭类疾病(124)	眼部感染(6)、指甲感染[a](5)、新型冠状病毒感染[a](63)、关节炎[a](29)、病毒性肠胃炎[a](11)、感染敏感性增加(5)、甲真菌病[a](5)
肾脏及泌尿系统疾病(119)	液体潴留(64)、肾功能障碍(16)、尿频[a](14)、肾结石[a](13)、尿失禁[a](6)、透析[a](6)
血液及淋巴系统疾病(118)	贫血(98)、免疫性血小板减少症(5)、慢性粒单核细胞白血病(10)、雷诺现象[a](5)
免疫系统疾病(76)	季节性过敏[a](22)、过敏反应[a](17)、多重过敏[a](9)、食物过敏[a](8)、免疫反应性降低(5)、免疫反应(5)、免疫缺陷(5)、对动物过敏(5)
各类损伤、中毒及手术并发症(63)	挫伤(30)、肢体损伤(13)、关节损伤(10)、食物中毒(5)、皮肤擦伤(5)
肝胆系统疾病(28)	肝硬化[a](10)、肝肿大[a](18)
心脏器官疾病(23)	窦性疾病(16)、心肌细胞肥大(7)
耳及迷路类疾病(14)	耳鸣[a](14)
生殖系统及乳腺疾病(5)	阴囊肿胀[a](5)

a：药品说明书中未记载。

表2　二次筛选后信号强度排前50位的阿伐替尼ADE信号

排序	ADE信号名称	95%CI下限		排序	ADE信号名称	95%CI下限	
		ROR	PRR			ROR	PRR
1	类胰蛋白酶减少[a]	7 157.05	2 546.58	26	脸水肿	16.50	16.50
2	原发性进行性失语	1 519.42	1 239.29	27	色素沉着	16.11	16.10
3	类胰蛋白酶增加[a]	1 300.71	961.22	28	发热[a]	15.88	15.87
4	眼睛水肿	530.43	464.18	29	血磷减少	15.78	15.77
5	眶周水肿	166.63	160.38	30	失语症	14.58	14.61
6	疝痛[a]	137.77	134.12	31	认知障碍	14.46	14.51
7	心肌细胞肥大	74.76	74.04	32	食物不耐受[a]	13.13	13.13
8	头发颜色变化	69.47	68.69	33	血铁减少[a]	12.66	12.66
9	用药剂量误漏	68.13	67.35	34	血小板减少	11.79	11.86
10	免疫反应	65.80	65.84	35	维生素B_{12}下降	11.75	11.75
11	血肌酸异常	51.93	51.68	36	季节性过敏[a]	11.15	11.15
12	流泪	43.95	43.82	37	记忆障碍	11.04	11.13
13	眼皮肿胀	43.20	42.87	38	外围肿胀	10.96	11.03
14	执行功能障碍	42.51	42.43	39	血细胞计数异常	10.79	10.79
15	皮肤纹理异常	41.54	41.36	40	血镁减少	10.78	10.78
16	味觉障碍	35.41	35.26	41	光敏性反应	10.65	10.66
17	敏感肌肤	34.91	34.72	42	血胆红素增加	10.30	10.32
18	目光呆滞[a]	25.84	25.83	43	眼睑缘结硬皮[a]	10.25	10.26
19	面肿	24.71	24.81	44	皮肤萎缩	9.80	9.81
20	血镁增加[a]	24.24	24.24	45	眼黄疸[a]	9.25	9.25
21	血胆红素异常	23.61	23.57	46	血小板异常	9.13	9.13
22	胡言乱语	19.35	19.38	47	味觉丧失	8.93	8.94
23	全血计数异常	19.33	19.31	48	咽肿胀	8.91	8.92
24	红细胞数量减少	18.86	18.87	49	阴囊肿胀	8.48	8.50
25	血肌酸增加	18.07	18.04	50	液体潴留	8.30	8.31

a：药品说明书中未记载。

表3　神经系统、眼器官ADE与其他系统ADE的影响因素比较结果

项目名称	子项目	神经系统ADE		其他系统ADE/例	$P_{组间}$	眼器官ADE		其他系统ADE/例	$P_{组间}$
		例数	占比/%			例数	占比/%		
性别	男	107	46.52	281	0.172	173	62.45	207	0.093
	女	123	53.48	159		104	37.55	186	
年龄/岁	0～14	0	0	0	0.047	0	0	0	0.204
	15～44	9	2.79	16		1	0.30	3	
	45～64	113	34.98	147		134	39.88	109	
	≥65	201	62.23	184		201	59.82	222	
体质量/kg	0～64	293	88.79	301	0.418	275	85.14	297	0.106
	65～99	37	11.21	39		48	14.86	50	
	≥100	0	0	0		0	0	0	
日剂量/(mg/d)	100	3	1.01	8	0.038	0	0	0	0.002
	200	17	5.74	24		34	9.04	60	
	300	276	93.24	342		342	90.96	234	
用药疗程/d	≤14	3	1.01	7	0.020	9	2.56	11	0.01
	15～30	119	40.07	135		129	36.65	116	
	31～90	162	54.55	181		210	59.66	184	
	91～180	11	3.70	45		4	1.14	7	
	>180	2	0.67	5		0	0	0	
国籍	亚洲国家	183	89.71	403	0.104	126	74.56	371	0.08
	其他	21	10.29	63		43	25.44	130	

3　讨论

3.1　阿伐替尼ADE基本情况

据报道，超过85%的GIST患者在*c-kit*或*PDGFRA*基因中存在酪氨酸激酶激活突变[13]，这使其在连续使用伊马替尼、舒尼替尼或瑞戈非尼治疗后会出现*PDGFRA*

D842V突变耐药，故相关指南建议在开始治疗前进行基因突变检测，以防止*c-kit*和*PDGFRA*突变的存在或缺失影响患者对多靶向TKI的临床反应[14－15]。目前，阿伐替尼被批准作为GIST的四线治疗方案[16]，从而为伊马替尼、舒尼替尼或瑞戈非尼治疗失败的患者提供了新的选择。尽管临床前研究表明，阿伐替尼的毒性总体可控，但有84%的患者至少需要减少1次剂量，12%的患者会因无法耐受不良反应而停止治疗[17]。其中，神经、精神系统ADE（认知障碍、颅脑损伤）较为常见，可发生在近40%的患者中[18]。可见，持续关注ADE有助于阿伐替尼的安全性评估，从而帮助临床找到药物治疗获益与风险的平衡点。为此，本研究对阿伐替尼上市后的ADE信号进行了挖掘与分析，旨在为该药的安全应用及临床管理提供参考。

3.2 阿伐替尼ADE信号分析

从ROR、PRR信号强度排名来看，排前5位的阿伐替尼ADE信号依次是类胰蛋白酶减少、原发性进行性失语、类胰蛋白酶增加、眼睛水肿和眶周水肿。研究指出，类胰蛋白酶对肥大细胞增多症具有很好的诊断价值[19]，而超过90%的肥大细胞增多症患者发现有*c-kit*突变，较常见的是缬氨酸替代天冬氨酸（*c-kit* D816V）突变[20]。研究表明，在EXPLORER Ⅰ期临床试验中，肥大细胞增多症患者每天服用1次（200 mg）阿伐替尼，随访（中位随访时间23个月）后发现，65%的患者恢复到了正常的类胰蛋白酶水平，33%的患者无法检测到*c-kit* D816V突变且肥大细胞相关器官损害得到了逆转，相关症状得到了改善[21]。

本研究所挖掘的阿伐替尼ADE信号，尤其是发生例次较多的ADE信号，如乏力（618）、恶心（373）、腹泻（359）、记忆障碍（223）和面肿（216）等与其药品说明书记载ADE基本一致，从而证明本研究方法和结果有较高的可靠性。但本研究还挖掘出了耳鸣、痴呆、四肢厥冷、血铁减少、血糖下降、发热、维生素D下降以及肌肉骨骼及结缔组织疾病、生殖系统及乳腺疾病这2个SOC中的所有ADE等药品说明书未收载的安全信号。阿伐替尼药品说明书中提到的神经系统ADE包括记忆受损、味觉障碍、认知障碍、头晕和颅内出血等。本研究新挖掘出痴呆、目光呆滞、嗅觉缺失的ADE信号，但未挖掘出说明书中提及的颅内出血、震颤和脑病。本研究发现，年龄≥65岁、日剂量300 mg/d、用药疗程31～90 d的患者更易出现神经系统ADE。NAVIGATOR研究发现，导致阿伐替尼停药的常见原因是认知影响和颅内出血等神经系统ADE，在167例初始服用阿伐替尼300 mg/d的患者中，疗程2～7.6周的老年患者（≥65岁）神经系统ADE的发生率为52.0%；当调整剂量至200 mg/d或停药1.3～3.1周后，患者认知功能得到改善[22]，这与本研究结果相一致。在眼器官疾病方面，本研究挖掘出白内障、眼黄疸和眼部分泌物等说明书中未记载的ADE。EXPLORER和NAVIGATOR研究均证实，眼睑和结膜水肿、流泪、视物模糊等是阿伐替尼常见不良反应，而结膜和眼部出血是其常见的严重不良反应[23]，说明阿伐替尼确实存在眼器官疾病方面的ADE，也证实了本研究结果较为可信。

如发生以上ADE，临床可根据患者症状严重程度暂停使用阿伐替尼，然后在患者症状改善时以相同或更小的剂量重新使用阿伐替尼，或永久停药。本研究结果显示，使用阿伐替尼日剂量300 mg/d、用药疗程31～90 d患者眼器官疾病ADE的发生率较高，推测可能与剂量、疗程等因素有关，故早期进行ADE识别和使用较小的起始剂量可能有助于将ADE发生率降低。对于*PDGFRA*外显子18突变型GIST患者，若其对阿伐替尼治疗的反应性较好，可维持较低剂量持续治疗。此外，临床医师应告知患者及其护理人员阿伐替尼可致认知障碍，这有助于早期发现该药的认知影响，并促进早期干预（包括剂量调整）。由于认知影响可能在阿伐替尼治疗早期发生，因此在开始治疗后即对患者进行密切监护非常重要。建议临床在任何认知影响发生第一个迹象时就中断剂量，阿伐替尼的耐受性剂量调整可能是预防GIST患者发生ADE的有效策略。

此外，本研究还发现，良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）涉及ADE信号较多且未被记载入阿伐替尼说明书中，这可能与患者自身疾病进展有关。有研究表明，GIST患者的术后复发和转移率高达40%～80%，转移主要发生在肝脏和腹腔[24]，故临床应注意区分与肿瘤相关的疾病是否由阿伐替尼引起。

3.3 本研究的局限性

本研究的局限性包括：（1）美国FAERS数据库中的数据大部分来自欧美人群，亚洲人群较少，故本研究结果可能与我国临床实际情况有所差异；（2）在自愿提交ADE报告的人群中，大部分为住院患者，导致存在潜在的报告不足现象；（3）在二次信号筛选时，本研究参考文献[8]，采用ROR、PRR值的95%CI下限＞2作为评判标准，这仅代表ADE报告中的风险，并非临床实践中阿伐替尼导致ADE发生的真实风险。

综上所述，本研究基于美国FAERS数据库，采用ROR法与PRR法相结合的ADE信号挖掘方法，挖掘出了耳鸣、痴呆、四肢厥冷、血铁减少、血糖下降、发热、维生素D下降、维生素B_{12}下降以及肌肉骨骼及结缔组织疾病、生殖系统及乳腺疾病这2个SOC中的所有ADE等药品说明书未收载的ADE信号，在一定程度上弥补了阿伐替尼安全性研究的不足，也为临床安全使用该药提供了参考。建议临床在使用阿伐替尼过程中，重点关注患者眼部、神经系统方面的异常表现，并及时予以干预，以保障患者用药安全。

参考文献

[1] SERRANO C. New treatments in advanced gastrointestinal stromal tumor[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(4): 323-328.

[2] SHARMA A K, KIM T S, BAUER S, et al. Gastrointestinal stromal tumor: new insights for a multimodal approach [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2022, 31(3): 431-446.

[3] FERNÁNDEZ J A, FERRERAS D, RUIZ-MANZANERA J J, et al. Characteristics and prognosis of jejunoileal gastrointestinal stromal tumours (GISTs) in the era of imatinib: a comparative study with gastric GISTs[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(7): 1368-1376.

[4] SHI H P, WANG Z Q, FAN Z Y, et al. Analysis and comparison of the clinical features and prognosis between extra-gastrointestinal stromal tumors and duodenal gastrointestinal stromal tumors[J]. Chin J Gastrointest Surg, 2019, 22(9): 856-860.

[5] BAUER S, GEORGE S, VON MEHREN M, et al. Early and next-generation KIT/PDGFRA kinase inhibitors and the future of treatment for advanced gastrointestinal stromal tumor[J]. Front Oncol, 2021, 11: 672500.

[6] ALZOFON N, JIMENO A. Avapritinib for metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors[J]. Drugs Today, 2020, 56(9): 561-571.

[7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 64.

[8] DEANGELO D J, RADIA D H, GEORGE T I, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial[J]. Nat Med, 2021, 27(12): 2183-2191.

[9] 张科, 邵佳, 孙璇, 等. 基于FAERS的二肽基肽酶4抑制剂相关不良事件信号挖掘[J]. 中国药房, 2022, 33(24): 3015-3019.

[10] 司方莹, 薛莹, 卢晓静, 等. 基于真实世界对托法替布上市后不良事件信号的挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(22): 2407-2410, 2420.

[11] JONES R L, SERRANO C, VON MEHREN M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase Ⅰ trial[J]. Eur J Cancer, 2021, 145: 132-142.

[12] JOSEPH C P, ABARICIA S N, ANGELIS M A, et al. Optimal avapritinib treatment strategies for patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors [J]. Oncologist, 2021, 26(4): e622-e631.

[13] HEINRICH M C, JONES R L, VON MEHREN M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7): 935-946.

[14] BENSON A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 329-359.

[15] WANG T, ZENG X Y, YANG W C, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of patients with sporadic multiple primary gastrointestinal stromal tumors[J]. Chin J Gastrointest Surg, 2021, 24(9): 783-788.

[16] BELOW S, MICHAELIS L C. Avapritinib in the treatment of systemic mastocytosis: an update[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2021, 16(5): 464-472.

[17] GOTLIB J, REITER A, RADIA D H, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial[J]. Nat Med, 2021, 27(12): 2192-2199.

[18] DHILLON S. Avapritinib: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(4): 433-439.

[19] VALENT P, AKIN C, HARTMANN K, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal[J]. Hemasphere, 2021, 5(11): e646.

[20] REITER A, SCHWAAB J, DEANGELO D J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis[J]. Blood Adv, 2022, 6(21): 5750-5762.

[21] KANG Y K, GEORGE S, JONES R L, et al. Avapritinib versus regorafenib in locally advanced unresectable or metastatic GI stromal tumor: a randomized, open-label phase Ⅲ study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(28): 3128-3139.

[22] GARCÍA CARIDE S, MARQUINA G, DÍAZ VALLE D. Preseptal cellulitis, intraocular inflammatory reaction and corneal persistent epithelial defect as side effects of avapritinib[J]. Anticancer Drugs, 2021, 32(10): 1127-1130.

[23] HENRIQUES-ABREU M, SERRANO C. Avapritinib in unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor with PDGFRA exon 18 mutation: safety and efficacy[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2021, 21(10): 1081-1088.

[24] MAZZOCCA A, NAPOLITANO A, SILLETTA M, et al. New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours[J]. Ther Adv Med Oncol, 2019, 11: 1758835919841946.

(收稿日期: 2022-11-24 修回日期: 2023-06-19)

(编辑: 胡晓霖)