

阿昔替尼致不良反应文献分析

代爽, 孟帅, 臧美彤, 张洁*

天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 药学部, 天津 300060

摘要: **目的** 分析阿昔替尼致不良反应(ADR)的临床表现和特点, 为其临床安全用药提供参考。**方法** 检索 PubMed、Web of Science、中国知网数据库和万方数据库关于阿昔替尼的不良反应文献并进行分析。**结果** 阿昔替尼致 ADR 的个案报道 18 例; 年龄分布以 50~70 岁居多(11 例, 61.11%); ADR 多发生在用药后 180 d 内(13 例, 72.22%); 阿昔替尼致 ADR 累及器官/系统主要以消化系统(6 例, 33.33%)和血液系统(6 例, 33.33%)为主。**结论** 阿昔替尼引起的不良反应可累及全身多个系统, 临床使用时需加强用药监测, 警惕不良反应的发生。

关键词: 阿昔替尼; 不良反应; 文献分析; 消化系统; 血液系统**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)09-1903-06**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.037

Literature analysis of adverse drug reaction induced by axitinib

DAI Shuang, MENG Shuai, ZANG Mei-tong, ZHANG Jie

Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To analyze the clinical manifestations and characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by Axitinib in order to provide references for rational drug use. **Methods** PubMed, Web of Science, CNKI and Wan-fang databases were searched for ADR induced by Axitinib, and the collected literatures were further analyzed statistically. **Results** Eighteen ADR were indentified and included. Patients of 50 to 70 years showed the highest incidence ($n = 11$, 61.11%). ADR of axitinib frequently occurred within 180 days after medication ($n = 13$, 72.22%). Axitinib induced ADR were mainly digestive system ($n = 6$, 33.33%) and hematological system ($n = 6$, 33.33%). **Conclusion** The ADR induced by axitinib may involve multiple systems. Physicians and pharmacists should pay more attentions to the safety monitoring of axitinib during medication, be alert to the occurrence of ADR.

Key words: axitinib; adverse drug reaction; literature analysis; digestive system; hematological system

阿昔替尼是一种强效的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 其作用机制是, 选择性作用于 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3, 抑制 VEGF 介导的内皮细胞增殖, 从而抑制肿瘤的增长和疾病的进展^[1]。阿昔替尼于 2012 年 1 月, 经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 并于 2015 年 4 月经国家食品药品监督管理局批准上市, 适用于既往接受过一种酪氨酸激酶抑制剂或细胞因子治疗失败的进展期肾细胞癌的成人患者^[2]。在阿昔替尼的临床 II 期和 III 期研究中^[3-4], 最常见不良反应(adverse drug reaction, ADR)包括疲劳、腹泻、高血压、手足综

合征和胃肠毒性。随着阿昔替尼在临床的广泛应用, 其不良反应的个案报道也逐渐增多。本研究对国内外关于阿昔替尼致 ADR 的个案报道进行整合与分析, 旨在研究阿昔替尼致 ADR 的特点与规律, 以为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索 PubMed、Web of Science、中国知网数据库和万方数据库; 中文以“阿昔替尼”“不良反应”“致”或“病例”; 英文以“axitinib”“adverse”“induced”或“followed”或“related”等为检索词,

收稿日期: 2020-05-15

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2019KJ187)

作者简介: 代爽, 女, 药师, 硕士, 研究方向为临床药理学和医院药学。E-mail: sistershuang@163.com

*通信作者 张洁, 女, 主任药师, 研究方向为临床药理学和医院药学。E-mail: zhangjie@medmail.com.cn

检索时间为2012年1月—2020年5月,收集国内外公开发表在医药期刊上关于阿昔替尼致ADR个案报道,按照预先设定的文献纳入和排除标准进行文献筛选。

1.2 文献纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准:阿昔替尼致ADR的个案报道。

1.2.2 排除标准:(1)对于用药原因、剂量、过程、ADR症状及处理情况记录不完整的病例报道;(2)无法确定阿昔替尼与ADR有直接关系的病例报道;(3)重复性报道及综述性文献;(4)除中英文外以其他语言发表的文献。

1.3 方法

采用回顾性研究方法,筛选出关于阿昔替尼致ADR的文献报道,详细阅读并记录患者的年龄、性别、用药原因和剂量、ADR发生时间、ADR累及器官/系统及临床表现、ADR转归与评价等有效信息并进行统计分析。

2 结果

以阿昔替尼为主题词检索出相关文献,排除不符合标准的、无ADR报道的文献,选择因阿昔替尼致ADR的个案报道,按照病例记录的完整性和不良反应判断标准对文献进行筛选,最终得到18篇个案报道^[5-22]。

2.1 患者年龄与性别分布

18例不良反应个案报道中,男性12例(66.67%),女性6例(33.33%),年龄最小的29岁,最大的86岁,平均年龄为58.72岁,其年龄分布以50~70岁居多(11例,61.11%),具体情况见表1。

2.2 用药原因及剂量

阿昔替尼药品说明书适应症为既往接受过一种酪氨酸激酶抑制剂或细胞因子治疗失败的进展期肾细胞癌的成人患者,其推荐剂量为10 mg/d,直至疾病进展或无法耐受的毒性。本研究中的18例个案报道均符合说明书对适应症的要求,给药途

表1 患者年龄与性别分布

Table 1 Distribution of sexes and ages in patients

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
<50	1	2	3	16.67
50~59	6	2	8	44.44
60~69	2	1	3	16.67
70~79	1	0	1	5.56
≥80	2	1	3	16.67

径均为口服,其中12例(66.67%)为10 mg/d;1例(5.56%)起始剂量为10 mg/d,14 d后调整为14 mg/d;1例(5.56%)起始剂量为10 mg/d,因无法忍受的不良反应,降低为6 mg/d,并进一步降低为4 mg/d,在疾病得到控制,无其他进展后,维持剂量为2 mg/d;另有4例(22.22%)未提及用药剂量。

2.3 ADR发生时间分布

18例ADR报道中,有2例未提及ADR发生时间,其余16例ADR发生时间最短为用药后3 d,最长为用药后790 d。阿昔替尼引起的ADR主要发生在180 d之内(72.22%),具体见表2。

2.4 ADR累及系统/器官及临床表现

统计分析文献可知,阿昔替尼所致ADR以消化系统(6例,33.33%)和血液系统(6例,33.33%)为主。消化系统中,以腹泻居多(占消化系统ADR临床表现的50%);血液系统中则以红细胞增多症和血小板减少症居多(分别占血液系统中ADR临床表现的33.33%),具体见表3。

2.5 ADR处理与转归

18例患者中,除4例患者未记录ADR转归外,有3例患者(16.67%)未停药或降低剂量后好转;有4例患者(22.22%)未停药经对症治疗好转;有1例患者(5.56%)停药后自然好转;有4例患者(22.22%)在停药对症治疗好转;有2例患者(11.11%)病情恶化甚至死亡,其中1例因出现肿瘤溶解综合征治疗后死亡,具体见表4。

表2 ADR的发生时间分布

Table 2 Distribution of occurring times of ADR

时间/d	n/例	构成比/%	累及系统
1~30	9	50.00	心血管系统、神经系统、血液系统、皮肤损害、呼吸系统
31~90	3	16.67	消化系统、皮肤损害、血液系统、心血管系统
91~180	1	5.56	消化系统、皮肤损害
>180	3	16.67	消化系统、血液系统、五官损害、内分泌系统
未提及	2	11.11	消化系统、血液系统、心血管系统

表3 ADR累及系统/器官及临床表现

Table 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官及系统	ADR 主要临床表现 (例数)	n/例	构成比/%
消化系统	腹泻 (3)、急性胰腺炎 (2)、直肠阴道瘘 (1)	6	33.33
血液系统	红细胞增多症 (2)、血小板减少症 (2)、轻度间歇性出血 (1)、急性严重高钾血症 (1)	6	33.33
心血管系统	高血压 (3)、急性主动脉夹层 (1)、急性心肌梗死 (1)	5	27.78
皮肤损害	皮疹 (1)、全身瘙痒 (1)、皮肤破溃 (1)、黏膜炎 (1)	4	22.22
神经系统	可逆性后部脑白质综合征 (2)	2	11.11
内分泌系统	甲状腺功能减退 (1)	1	5.56
呼吸系统	复发性气胸 (1)	1	5.56
五官损害	视网膜循环障碍 (1)	1	5.56
其他	疲劳 (4) 肿瘤溶解综合征 (1)	5	27.78
合计		31	100.00

表4 ADRs 处理与转归

Table 4 Treatment and outcome of ADRs

处理及转归	累及器官及系统例数								
	心血管	呼吸	消化	血液	皮肤	内分泌	神经	五官	其他
未停药或降低剂量好转	1		2	2					2
未停药经对症治疗好转	1		2	1	3				1
停药自然好转			1			1			
停药后对症治疗好转	1			2			2		1
恶化甚至死亡								1	1
未提及	2	1	1	1	1				
合计	5	1	6	6	4	1	2	1	5

3 讨论

3.1 ADR 与患者的性别、年龄的关系

自阿昔替尼上市以来,收集到公开发表的 ADR 个案报道 18 例,其中国外报道 16 例,国内报道 2 例。18 例个案报道中,男性 12 例 (66.67%),女性 6 例 (33.33%),男女比例分布不均,可能是由于收集到的病例数较少造成的差异。18 例个案报道的年龄分布,以 50~70 岁居多 (11 例, 61.11%),分析原因可能与肾癌在老年人中发病率较高有关^[23],并且老年患者的身体机能下降,使药物在机体内代谢、排泄受到影响,导致 ADR 发生几率增加。

3.2 ADR 与用法用量

根据药品说明书,阿昔替尼应口服给药,推荐的起始剂量为 10 mg/d,可与食物同服或在空腹条件下给药。如果患者呕吐或者漏服一次剂量,不应另外服用一次剂量,应按常规服用下一次处方剂量。

轻度肝损伤患者,无需调整起始剂量,中度肝损伤患者,起始剂量应减半。阿昔替尼尚未在重度肝损伤患者和肾损伤患者中进行试验,其安全性和有效性尚不明确,不建议使用。

在本研究所收集的个案报道中,12 例采用 10 mg/d 的常规剂量。采用 14 mg/d 和 2 mg/d 的报道各有 1 例,另有 4 例未提及用法用量。其中,一位 29 岁女性患者^[14],以 10 mg/d 的常规剂量开始治疗,患者功能状态良好,ECOG 评分为 1,14 d 后阿昔替尼的剂量从 10 mg/d 调整为 14 mg/d,客观反映病情稳定,最初的 4 个月治疗中,患者仅经历了轻度到中度的不良事件。另有一名患者^[19],阿昔替尼起始剂量为 10 mg/d,因高血压、腹泻和血小板减少在内的不良反应,使得患者无法忍受,停药 2 周后,从 6 mg/d 减少到 4 mg/d,并最终降低为 2 mg/d,在连续 10 个月接受低剂量的阿昔替尼治疗时,肿瘤维

持在可控制的范围内。Schmidinger 等^[24]研究表明,阿昔替尼的药物暴露存在患者差异,在耐受的前提下,增加剂量会导致暴露增加。虽然阿昔替尼的暴露与临床疗效存在相关性,但并没有一个绝对的阈值,超过某个阈值就保证产生效果,因此,在保证疗效和耐受性的前提下,调整剂量以找到最佳平衡点显得尤为重要。

3.3 ADR 发生时间

由表 2 可知,阿昔替尼引起的 ADR 主要发生在 180 d 之内 (72.22%),累及器官也较广泛。Rini 等^[25]研究表明,大多数不良反应发生在治疗的前 6 个月,随着时间的推移,不良反应发生率稳定或下降。因此,建议在开始服用阿昔替尼的 6 个月内,密切关注患者的不良反应,定期检测,加强用药监护,重点监测前期患者的病情变化与症状反应。

3.4 ADR 累及器官/系统

3.4.1 消化系统 本研究所收集的个案报道中,以消化系统 ADR 发生率最高 (6 例, 33.33%)。消化系统 ADR 主要表现为腹泻、急性胰腺炎、直肠阴道瘘。有研究指出,阿昔替尼用于细胞因子难治性的肾癌患者的常见副作用包括腹泻、高血压和疲劳,其发生率分别为 60%、58%和 52%^[26]。腹泻是血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶受体抑制剂 (VEGFR-TKIs) 最常见的不良反应^[27]。原因之一,可能是粪便中的代谢物对局部产生的刺激以及短暂的乳糖不耐受,从而导致腹泻的发生。此外, VEGFR-TKIs 通过对胃肠道微循环的抑制而导致腹泻。为了优化患者的预后和生活质量,重要的是在治疗开始前,对患者及家属进行详细的卫生宣教,使其了解可能出现的不良反应。饮食和药物干预是预防消化系统不良反应的 2 个重要环节。在治疗开始前,应向患者提供有关腹泻饮食管理的说明,并提供有关药物干预的信息。通过以上方法,可以帮助患者有效应对服用阿昔替尼时可能带来的腹泻等不良反应。

3.4.2 血液系统 在本研究中,血液系统 ADR 有 6 例 (33.33%)。其中, 2 例红细胞增多症、2 例血小板减少症、1 例轻度间歇性出血、1 例急性严重高钾血症。本研究报道了较高比例的血液系统 ADR,不同于说明书或其他研究中指出的不良反应发生率,这提示在真实世界中,阿昔替尼可能存在更高的血液系统风险。Richard 等^[28]研究指出,使用 VEGFR-TKIs 会出现红细胞积压水平的超加性升

高。并有研究表明^[29],肝促红细胞生成素 (EPO) 的合成与血管内皮生长因子 (VEGR) 阻断有关,从而可以解释这种医源性红细胞增多症的发生机制。在一项 II 期实验中^[30],使用阿昔替尼治疗的患者中, 19.6%报告 I~II 级血小板减少症。此外,在另一项 AXIS 试验中^[4],与索拉非尼相比,阿昔替尼的血液副作用较少,但仍有 15%的患者发生 I~II 级血小板减少症,仅有 1 例患者出现 3 级血小板减少症。分析其原因, VEGFR-TKIs 可降低血管内皮细胞的再生能力,暴露出基质下的促凝血磷脂,引起血小板功能障碍;超张力引起的微血管病变也会导致血小板减少症的发生^[31]。

3.4.3 心血管系统 本研究中,有 5 例个案报道出现了心血管系统的 ADR,其中高血压 3 例,急性主动脉夹层 1 例,急性心肌梗死 1 例。高血压是 VEGFR-TKIs 另一常见不良反应。其作用机制是血管壁产生的 NO 减少^[32]。NO 可以舒张血管,增加血管的通透性,促进微血管的生长。内皮细胞中的 NO 合成酶受到 VEGFR 的促表达调节,增加 NO 的合成,阿昔替尼抑制 VEGFR,从而使 NO 的合成减少。NO 的合成减少将出现收缩血管、减少肾脏排泄的钠离子、增加外周血管阻力等一系列情况,从而使得血压升高。此外,导致血压升高的另一因素是, VEGF 被抑制后微血管消退,带来微循环阻力的增加,从而导致外周血管阻力增大,血压升高^[33]。高血压多发生在用药后 7~14 d,在治疗期间同时服用常规抗高血压药物多可控制,对于难以控制的高血压,则可以通过降低药物剂量或停药来缓解。

阿昔替尼作为一种新型抗肿瘤靶向药物,已被证实其治疗的有效性和优势,为肾癌患者提供了新的选择,但经过多线抗肿瘤治疗后的患者身体情况较差,出现不良反应的风险也会随之增加。笔者通过对阿昔替尼不良反应的文献进行回顾性分析,总结出阿昔替尼在真实世界中不良反应发生的特点与规律,目的在于为临床合理用药提供参考依据。临床医师应加强对阿昔替尼不良反应的认识,增强用药监测,警惕不良反应的发生,在不良反应发生后,及时给与对症治疗,从而减轻因不良反应给患者带来的痛苦,减少严重不良反应带来的死亡。

参考文献

- [1] Hu-Lowe D D, Zou H Y, Grazzini M L, *et al.* Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of

- vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3 [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7272-7283.
- [2] Gross-Goupil M, Massard C, Ravaud A. Targeted therapies in metastatic renal cell carcinoma: Overview of the past year [J]. *Curr Urol Rep*, 2012, 13(1): 16-23.
 - [3] Rixe O, Bukowski R M, Michaelson M D, *et al.* Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: A phase II study [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(11): 975-984.
 - [4] Rini B I, Escudier B, Tomczak P, *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1931-1939.
 - [5] Levy A, Benmoussa L, Ammari S, *et al.* Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by axitinib [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2014, 12(1): e33-e34.
 - [6] Dulgar O, Cil I, Zirtiloglu A, *et al.* Long-lasting response with polycythemia to third-line axitinib treatment in metastatic renal cell carcinoma: Very rare case presentation [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(6): 1512-1515.
 - [7] Kitamura Y, Yoshii H, Nishimoto K, *et al.* A case of pancreatic side effects resulting from sorafenib and axitinib treatment of stage IV renal cell carcinoma [J]. *Keio J Med*, 2015, 64(4): 62-64.
 - [8] Godo S, Yoshida Y, Kawamorita N, *et al.* Life-threatening hyperkalemia associated with axitinib treatment in patients with recurrent renal carcinoma [J]. *Intern Med*, 2018, 57(19): 2895-2900.
 - [9] Kimura M, Kusuvara S, Tagami M, *et al.* Impaired retinal circulation during axitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2019, 10(1): 5-10.
 - [10] Nakamura K, Saiki H, Muramatsu H, *et al.* Axitinib-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Int Cancer Conf J*, 2017, 6(4): 197-199.
 - [11] Koksall U I, Goffin J, Lewis B, *et al.* A case report with severe thrombocytopenia induced by axitinib [J]. *Case Rep Hematol*, 2020, 2020: 7520783.
 - [12] Niwa N, Nishiyama T, Ozu C, *et al.* Acute aortic dissection in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(4): 561-562.
 - [13] Gürel E, Günaydın Z Y, Karaoğlu M, *et al.* Acute myocardial infarction induced by axitinib [J]. *Anatol J Cardiol*, 2014, 14(7): 661.
 - [14] Péron J, Khenifer S, Potier V, *et al.* Axitinib-induced acute pancreatitis: A case report [J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(4): 478-479.
 - [15] Shah M, Jain S, Abe T, *et al.* Pembrolizumab-axitinib-induced tumor Lysis syndrome in a patient with metastatic renal cancer [J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(4): 704-708.
 - [16] Socola F, Loaiza-Bonilla A, Benedetto P. Axitinib induced recurrent pneumothorax following near-complete response of renal cell carcinoma lung metastasis: An unexpected complication [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2012, 2012: 390702.
 - [17] Alexandre I, Billemont B, Meric J B, *et al.* Axitinib induces paradoxical erythropoietin synthesis in metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3): 472-473.
 - [18] Cui P F, Cong X F, Yin J X, *et al.* Metastases to the nose from clear cell renal cell carcinoma: A case report [J]. *Medicine*, 2019, 98(4): e14012.
 - [19] Murata M, Ikeda Y, Hasegawa G, *et al.* Low-dose axitinib rechallenge with positive outcomes in a patient with metastatic renal cell carcinoma refractory to interferon α , sunitinib, axitinib, and nivolumab therapies: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13(1): 98.
 - [20] 马瑜慧, 裴 毅. 阿昔替尼治疗老年转移性肾透明细胞癌一例 [J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(9): 1407-1408.
 - [21] 余志慧, 肖路花, 于娜英. 1例晚期肾癌患者口服阿昔替尼伴急性皮肤破溃的护理 [J]. *现代临床护理*, 2017, 6(5): 75-78.
 - [22] Nigro O, Pastore A, Tartaro T, *et al.* Rectovaginal fistula during treatment with axitinib in a patient with renal cell carcinoma: A case report and review of the literature [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(4): 425-427.
 - [23] 白艳玉. 肾细胞癌的临床病例特征及其特异性生存影响因素分析 [J]. *临床医药文献杂志*, 2018, 5(4): 193.
 - [24] Schmidinger M, Danesi R, Jones R, *et al.* Individualized dosing with axitinib: rationale and practical guidance [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(9): 861-875.
 - [25] Rini B I, Escudier B, Hariharan S, *et al.* Long-term safety with axitinib in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(6): 540-547.
 - [26] Rini B I, de La Motte Rouge T, Harzstark A L, *et al.* Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(2): 107-114.

- [27] Li J, Gu J. Risk of gastrointestinal events with newly approved (after 2011) vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(10): 1209-1217.
- [28] Richard S, Croisille L, Yvart J, *et al.* Paradoxical secondary polycythemia in von Hippel-Lindau patients treated with anti-vascular endothelial growth factor receptor therapy [J]. *Blood*, 2002, 99(10): 3851-3853.
- [29] Tam B Y, Wei K, Rudge J S, *et al.* VEGF modulates erythropoiesis through regulation of adult hepatic erythropoietin synthesis [J]. *Nat Med*, 2006, 12(7): 793-800.
- [30] Gordon M S. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma [J]. *Yearb Oncol*, 2010, 2010: 104-105.
- [31] Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors [J]. *EJC Suppl*, 2013, 11(2): 172-191.
- [32] Mitchell J A, Ali F, Bailey L, *et al.* Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(1): 141-147.
- [33] Kappers M H, van Esch J H, Sluiter W, *et al.* Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels [J]. *Hypertension*, 2010, 56(4): 675-681.