

吉瑞替尼致不良反应文献分析

闫雨婷¹, 朱颖^{2*}

1. 南京医科大学第一附属医院 药学部, 江苏 南京 210029

2. 苏州大学附属第一医院 药学部, 江苏 苏州 215006

摘要: **目的** 分析吉瑞替尼相关不良反应的临床特征, 为临床安全合理用药提供参考。**方法** 检索中国知网、维普、万方、PubMed、Embase 数据库关于吉瑞替尼相关不良反应的个案报道或病例分析, 并进行统计分析。**结果** 共纳入文献 13 篇, 共涉及患者 20 例, 其中男性 7 例 (35%), 女性 13 例 (65%); 年龄分布以 50 岁以上患者居多 (14 例, 70%); 原患疾病主要为复发性或难治性急性髓系白血病 (19 例, 95%); 大部分不良反应发生在 2 个月以内 (16 例, 80%); 不良反应主要累及神经系统 (25%), 胃肠系统 (17.5%) 和皮肤系统 (17.5%), 其中严重急性肾损伤、免疫相关性肠炎和颅内出血是新发不良反应。大部分患者对症治疗均好转, 2 例患者因颅内出血后出现并发症而死亡。**结论** 临床应加强对吉瑞替尼相关不良反应的防范, 保障患者用药安全。

关键词: 吉瑞替尼; 急性髓系白血病; 不良反应; 文献分析; 急性肾损伤; 免疫相关性肠炎

中图分类号: R973; R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)04-1041-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.040

Literature analysis of adverse drug reactions induced by gilteritinib

YAN Yuting¹, ZHU Ying²

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics of adverse drug reaction induced by gilteritinib, so as to provide reference for clinical safe and rational drug use. **Methods** Searching the case reports or studies in CNKI, VIP, Wanfang, PubMed, and Embase, the adverse drug reaction cases related to gilteritinib were statistical analyzed. **Results** A total of 13 literatures involving 20 patients were enrolled in our study, including 7 males (35%) and 13 females (65%). The majority of patients were over 50 years old (14 cases, 70%) and the primary disease was relapsed or refractory acute myeloid leukemia (19 cases, 95%). Most adverse drug reaction occurred within 2 months (16 cases, 80%), mainly involving nervous system (25%), gastrointestinal system (17.5%) and skin system (17.5%). Severe acute kidney injury, immune-related enteritis, and intracranial hemorrhage were the new adverse drug reaction. Most patients were improved after receiving symptomatic treatment, but 2 patients died of complications after intracranial hemorrhage. **Conclusion** The prevention of adverse drug reaction related to gilteritinib should be strengthened, so as to ensure the safety of patients.

Key words: gilteritinib; acute myeloid leukemia; adverse reactions; literature analysis; acute kidney injury; immune-related enteritis

吉瑞替尼是一种新型二代 I 型 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 抑制剂, 于 2020 年 7 月经国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市, 用于 FLT3 突变的复发性或难治性急性髓系白血病成人患者。与第 1 代 FLT3 抑制剂相比, 吉瑞替尼可表现出更高的靶点特异性及效力, 通过竞争性抑制 FLT3 受体的三磷酸腺苷 (ATP) 结合位点阻碍受体信号传导, 使白

血病细胞周期中断的同时不受激活环突变的影响^[1-2]。吉瑞替尼临床疗效显著, 其常见不良反应包括血液系统毒性、转氨酶升高、乏力、肌痛、发热、呼吸困难等^[3]。由于吉瑞替尼上市时间较短, 国内尚无吉瑞替尼相关不良反应个案报道或病例分析, 其真实世界不良反应研究较为缺乏。本研究通过检索已报道的吉瑞替尼相关不良反应病例, 深入分析其临

收稿日期: 2023-12-17

作者简介: 闫雨婷, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为抗肿瘤药物合理应用。E-mail: yanyt1001@163.com

*通信作者: 朱颖, 女, 博士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 740174996@qq.com

床特征、发生规律及防治措施，以期为临床安全用药提供相应参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

以“吉瑞替尼”“适加坦”“不良反应”“副作用”为关键词检索中国知网、维普咨询中文期刊服务平台、万方数据知识服务平台等数据库，以“gilteritinib”“adverse reaction”“side effect”“case”为关键词检索 PubMed、Embase 数据库，检索时间为建库起至 2024 年 3 月 31 日。文献纳入标准包括：（1）不良反应与吉瑞替尼相关；（2）个案报道或病例分析；（3）真实世界研究；文献排除标准包括：（1）非中文、英文文献，重复文献；（2）综述类文献；（3）不良反应描述不清的文献。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法，详细记录纳入文献中患者年龄、性别、原患疾病、合并症、不良反应发生时间、临床表现、不良反应累及器官/系统、治疗及转归等信息，使用 Excel 表进行汇总分析。根据诺氏评估量表^[4]对不良反应因果关系进行评分，总分值 ≥ 9 分，表明吉瑞替尼与该不良反应的因果关系为“肯定”；总分值 5~8 分，表明吉瑞替尼与该不良反应的因果关系为“很可能”；总分值 1~4 分，表明吉瑞替尼与该不良反应的因果关系为“可能”；总分值 ≤ 0 分，表明吉瑞替尼与该不良反应的因果关系为“可疑”。

2 结果

2.1 文献筛选

数据库检索后共获得 250 篇文献，按照纳入与排除标准对原始资料进行筛重、阅读题目和摘要初筛、阅读全文复筛后最终纳入 13 篇文献，其中中文 0 篇，英文 13 篇，共涉及患者 20 例，具体筛选流程见图 1。

2.2 患者年龄与性别分布

20 例患者年龄分布为 32~83 岁，中位年龄为 60 岁，50 岁以上患者共有 14 例（70%），其中 61~70 岁患者共有 7 例（35%）。男性患者 7 例（35%），女性患者 13 例（65%），男女比例为 1:1.86。

2.3 原患疾病分布与合并症

20 例患者中，原患疾病为急性红白血病的患者 1 例（5%），余 19 例（95%）患者原患疾病均为急性髓系白血病，其中原患疾病为复发难治性急性髓系白血病的患者共 12 例（60%）。4 例患者合并有

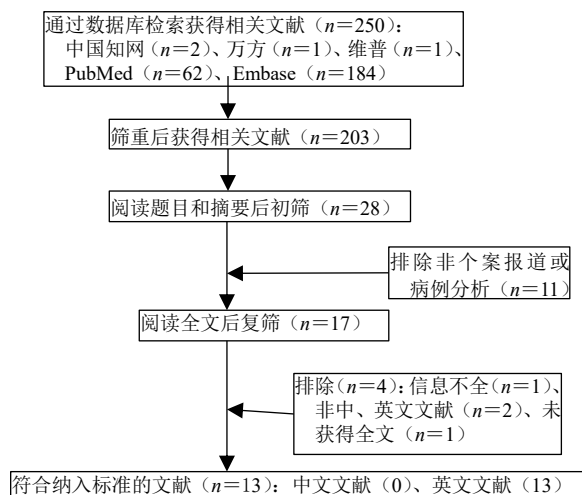


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Literature screening flow chart

慢性肾脏病、高血压、糖尿病、高脂血症等慢性病，2 例患者合并其他血液系统疾病，1 例患者合并肝囊肿，2 例患者合并乳腺癌，见表 1。

2.4 吉瑞替尼使用情况

20 例患者均为口服给药且未联用其他药物，10 例患者用药剂量未提及，7 例患者用药剂量为 120 mg，1 例患者用药剂量为 80 mg，1 例患者以 120 mg 初始剂量治疗 90 d 后增加用药剂量至 200 mg，1 例患者以 120 mg 初始剂量治疗 8 d 后减少用药剂量至 80 mg，见表 1。

2.5 不良反应发生时间分布

20 例患者吉瑞替尼相关不良反应发生时间范围是用药后 4 d~23 个月，主要发生时间集中在 2 个月内（16 例，80%）。10 例患者不良反应发生时间在用药后 1 个月内，6 例患者不良反应发生时间在用药后 1~2 个月内，4 例患者不良反应发生时间在用药后 2 个月以上，见表 1。

2.6 不良反应主要临床表现及累及器官/系统

20 例患者共报道 40 例次吉瑞替尼相关不良反应，累及器官/系统涉及皮肤系统、呼吸系统、血液系统、全身性损害、心血管系统、泌尿系统、胃肠系统、免疫系统及神经系统。其中神经系统损害位列第 1 位（25.0%），其次为胃肠系统损害（17.5%）和皮肤系统损害（17.5%），见表 2。本次统计结果中涉及的分化综合征、嗜中性皮肤病、心血管毒性、严重胃肠道反应等为说明书中记载的不良反应，但严重急性肾损伤、免疫相关性肠炎、颅内出血未在吉瑞替尼说明书中记载。

表 1 吉瑞替尼不良反应病例资料
Table 1 Data of adverse reactions of geritinib

文献	原患疾病	合并症	用法用量	不良反应	发生时间	临床表现	治疗及转归	诺氏评分
Varadarajan 等 ^[5]	AML	NA	NA	嗜中性皮肤病(小叶性脂膜炎)	2 个月	背部、下肢出现多个压痛红色皮下结节	减量, 予以泼尼松 60mg·d ⁻¹ 治疗后好转	6
	急性红白血病	NA	NA	嗜中性皮肤病(浸润性皮炎)	2 个月	脸颊、耳朵和头皮出现脓疱性结	未停药, 予以外用皮质类固醇激素后好转	6
Yong 等 ^[6]	复发难治性 AML	NA	NA	嗜中性皮肤病(Sweet 综合征)	23 个月	大腿内侧、大阴唇和颈部后部出现触痛性红斑结节; 右唇角、舌部及唇黏膜溃疡; 发热	停药, 5 d 后好转	7
Paudel 等 ^[7]	继发型 AML	阿霉素相关骨髓增生异常综合征	NA	嗜中性皮肤病(Sweet 综合征)	4 周	左臂、右臂和双下肢出现触痛性红色和紫红色黄斑、丘疹和结节性皮疹; 发热; 全血细胞减少	予以泼尼松 60 mg·d ⁻¹ 治疗期间未停用吉瑞替尼, 减量至 10 mg·d ⁻¹ 时皮损再次发作, 后再次增加剂量至 60mg·d ⁻¹ , 同时停用吉瑞替尼后好转	6
Dugan 等 ^[8]	AML	NA	NA	分化综合征	2 个月	急性呼吸困难; 干咳; 心动过速	停药, 予以地塞米松和吸氧治疗, 6 d 后好转	6
Kim 等 ^[9]	复发难治性 AML	高脂血症、骨关节炎、胃食管返流疾病	NA	心血管毒性	4 d	呼吸急促; 端坐呼吸; 阵发性夜间呼吸困难; 双下肢水肿; 体质量增加; 心力衰竭; 射血分数降低	停药, 予以美托洛尔、赖诺普利、螺内酯治疗, 5 个月后好转	6
Kondo 等 ^[10]	复发难治性 AML	NA	120mg, qd, po	分化综合征	6 个月	黑便; 贫血呼吸困难; 发热; 外周水肿血清肌钙蛋白升高; 呼吸困难伴肺间质浸润; 肺充血; 心脏增大	停药, 更换治疗方案后好转	7
Lukach 等 ^[11]	复发难治性 AML	NA	NA	嗜中性皮肤病(Sweet 综合征)	1 个月	左面颊出现大片紫红色结痂斑块; 面颊和左太阳穴散在数个较小的粉红-紫色结痂丘疹; 左上胸部出现坚硬皮下肿块伴边界不清红斑	是否停药不详, 予以地塞米松治疗, 15 d 后好转	6
Virk 等 ^[12]	复发难治性 AML	CKD 3 期、梅尼埃病、哮喘	NA	嗜中性皮肤病(Sweet 综合征)	20 d	充血; 头痛; 发热; 斑丘疹; 皮肤浅表炎症伴良性溃疡	停药, 予以糖皮质激素治疗后好转	5
Shimazu 等 ^[13]	继发型 AML	全血细胞减少	120 mg, qd, po	严重急性肾损伤	1 周	血清肌酐、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶尿、β 微球蛋白值升高; 尿蛋白(2+) 伴有肾小管内皮细胞、上皮细胞和颗粒型管型	停药, 予以复方磺胺甲噁唑及血液透析治疗, 9 d 后好转	5

表 1 (续)

文献	原患疾病	合并症	用法用量	不良反应	发生时间	临床表现	治疗及转归	诺氏评分
Gozzo 等 ^[14]	AML	NA	120mg, qd, po	严重胃肠道反应	30 d	腹泻; 恶心; 直肠出血; 全血细胞减少	未停药, 输注浓缩红细胞治疗, 2 周后好转	6
	复发难治性 AML	NA	120mg, qd, po 用药 29 d 后升至 200 mg, qd, po	严重胃肠道反应	45 d	腹痛; 腹泻; 便血; 全血细胞减少; D-二聚体值升高; 结肠溃疡	未停药, 输注血小板及浓缩红细胞治疗, 1 周后好转	6
	AML	NA	120mg, qd, po 用药 90 d 后升至 200 mg, qd, po	严重胃肠道反应	90 d	粒缺伴发热; 便血	未停药, 未予干预, 3 d 后好转	6
Luo 等 ^[15]	AML	肝囊肿	80mg, qd, po	免疫相关性肠炎	36 d	便血; 盲肠和结肠多发隆起糜烂性病变伴化脓性白色斑块	停药, 予以甲泼尼龙、酚磺乙胺 1 g·d ⁻¹ 、凝血酶冻干粉 2 000 IU·d ⁻¹ 治疗, 22 d 后好转	3
Perrone 等 ^[16]	AML	NA	120mg, qd, po	颅内出血	10 d	持续性头痛; 双侧硬膜下血肿	未停药, 未予干预, 1 个月后好转	5
	复发难治性 AML	高血压、糖尿病	120mg, qd, po	颅内出血	19 d	晕厥; 惊厥	停药, 予以左乙拉西坦治疗后好转	4
	AML	扩张型心肌病	120mg, qd, po	颅内出血	40 d	嘴唇歪斜; 右侧偏瘫	停药, 1 个月后因神经系统并发症而死亡	4
	复发难治性 AML	乳腺癌	120mg, qd, po	颅内出血	14 d	癫痫	未停药, 2 周后因感染性休克死亡	4
	复发难治性 AML	乳腺癌	NA	颅内出血	12 d	进行性定向障碍; 意识错乱	停药, 2 个月后好转	5
Yang 等 ^[17]	复发难治性 AML	NA	120mg, qd, po 用药 8 d 后降至 80 mg, qd, po	心血管毒性 (Sweet 综合征)	8 d	QT 间期延长	减量至 80 mg, qd, po 后好转	6
					13 d	右前臂肿胀疼痛; 发热; 双前臂穿刺部位出现红色斑块; 后红斑转位暗红色结节	是否停药不详, 予以甲泼尼龙 40mg·d ⁻¹ 治疗 11 d, 治疗第 2 天起开始好转	7

AML: 急性髓系白血病; CKD: 慢性肾脏病; qd: 每日 1 次; po: 口服; NA: 未提及。
AML: acute myeloid leukemia; CKD: chronic kidney disease; qd: once a day; po: oral; NA: not mentioned.

表 2 不良反应主要临床表现及累及器官/系统

Table 2 Main clinical manifestations and organ/system involvement of adverse reactions		
累及器官/系统	临床表现 (例次)	例次 (占比/%)
皮肤系统	嗜中性皮肤病 (7)	7 (17.5)
呼吸系统	发热 (5)、呼吸困难 (1)	6 (15.0)
血液系统	全血细胞减少 (3)、粒缺 (1)	4 (10.0)
全身性损害	分化综合征 (2)	2 (5.0)
心血管系统	心血管毒性 (2)	2 (5.0)
泌尿系统	急性肾损伤 (1)	1 (2.5)
胃肠系统	腹泻 (2)、便血 (4)、恶心 (1)	7 (17.5)
免疫系统	免疫相关性肠炎 (1)	1 (2.5)
神经系统	颅内出血 (5)、头痛 (2)、癫痫 (1)、进行性定向障碍 (1)、惊厥 (1)	10 (25.0)
合计		40 (100)

2.7 治疗及转归

纳入的 20 例患者中, 16 例患者经停药、减量及对症支持治疗后均好转, 2 例患者未进行任何干预后好转, 整体好转时间范围在 2 d~5 个月。10 例患者发生不良反应后停用吉瑞替尼, 1 例患者吉瑞替尼剂量减量, 6 例患者未停用吉瑞替尼, 2 例患者是否停药不详, 1 例患者初次发生不良反应后吉瑞替尼剂量减量, 再次发生不良反应后是否停药不详。2 例患者因吉瑞替尼相关不良反应而死亡, 其中 1 例患者停药 1 个月后因神经系统并发症而死亡, 另 1 例患者未停药 2 周后死于感染性休克。

2.8 关联性评价

经诺氏量表评估后, 16 例患者不良反应因果关系被评价为很可能, 4 例患者不良反应因果关系被评价为可能, 见表 1。

3 讨论

3.1 不良反应发生临床特点

急性髓系白血病是一种以髓系分化停滞和异常增殖为特征的造血干细胞或祖细胞恶性疾病,具有一系列可能的细胞遗传学或染色体畸变,而 FLT-3 突变是其最常见的突变之一^[18]。第 2 代 FLT-3 抑制剂吉瑞替尼上市时间较短,暂无其不良反应高危因素系统性研究。本研究纳入的 20 例发生吉瑞替尼相关不良反应患者中,14 例(70%)患者年龄分布在 50 岁以上,这可能与 55 岁以上急性髓系白血病患者更易发生 FLT-3 突变有关^[19];男女患者比例为 1:1.86,提示女性患者对吉瑞替尼所致不良反应可能更为敏感;9 例患者除原患恶性血液疾病外合并其它病症,提示合并症可能是吉瑞替尼相关不良反应发生的高风险因素之一。10 例已知吉瑞替尼用药剂量的患者中,1 例患者在以 120 mg 用药剂量治疗的 90 d 内未发生不良反应,用药剂量升至 200 mg 后发生了严重的胃肠道反应,提示不良反应的发生可能与吉瑞替尼剂量成正相关。McMahon 等^[20]的研究表明,接受 120 mg 初始剂量吉瑞替尼治疗的患者如发生 ≥ 3 级不良反应,可暂停用药,不良反应消退后可以 80 mg 剂量再次给药,该研究同样表明吉瑞替尼不良反应与剂量相关性。本研究纳入样本量较少,但客观评价了吉瑞替尼相关不良反应发生的临床特点,故建议临床使用时应对老年、女性、具有合并症及高用药剂量的患者重点监测。

3.2 不良反应临床表现及防治措施

3.2.1 嗜中性皮肤病 本次统计中嗜中性皮肤病发生率最高,共计 7 次,占有所有不良反应的 17.5%。7 例发生嗜中性皮肤病的患者中,5 例患者发生 Sweet 综合征,1 例患者发生小叶性脂膜炎,1 例患者发生浸润性皮炎。嗜中性皮肤病是一组以无微生物病原体的成熟多形核白细胞在皮肤内聚集为特征的异质性疾病,主要临床表现包括 Sweet 综合征、坏疽性脓皮病、中性粒细胞性小汗腺炎、角膜下脓疱性皮肤病和持续性升高性红斑等^[21]。研究表明,高达 20% 的 Sweet 综合征患者及 7% 的坏疽性脓皮病患者可能具有潜在急性髓系白血病等血液系统疾病^[22]。Varadarajan 等^[5]最先报道了 2 例吉瑞替尼相关嗜中性皮肤病患者的案例,该不良反应的发生可能是由于白血病细胞经 FLT-3 抑制剂治疗后终末分化为中性粒细胞,从而引起部分中性粒细胞在皮肤聚集。Fathi 等^[23]曾对 3 例 FLT-3 抑制剂相关嗜中性皮肤

病患者的皮肤样本进行了皮肤病理学评估、FLT-3 和 NPM1 突变分析和荧光原位杂交,结果表明终末分化的中性粒细胞与原始 FLT-3 突变髓母细胞同源。皮质类固醇激素是嗜中性皮肤病患者的传统一线用药,而越来越多的证据表明免疫抑制剂如白细胞介素-1 受体(IL-1)拮抗剂、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂、环孢素等同样具有治疗效果^[24-26]。因此,接受吉瑞替尼治疗期间应警惕嗜中性皮肤病的发生,对于已出现相关症状的患者应及时行药物干预,尽可能将其危害降至最低。

3.2.2 严重胃肠道反应 纳入的 20 例患者中,3 例患者出现以便血为主要临床表现的严重胃肠道反应,其发生机制可能与全血细胞减少引发消化道出血有关。全血细胞减少是吉瑞替尼常见不良反应之一,具体临床表现包括血小板减少、中性粒细胞减少、贫血等。ADMIRAL III 期试验结果显示, ≥ 3 级血小板减少和贫血的发生率分别为 22.8% 和 40.7%^[3]。吉瑞替尼相关全血细胞减少可能与白血病细胞导致的异常血细胞平衡被打破,新的平衡还未完全建立有关。当患者发生全血细胞减少时,应及时参照指南及说明书予以促血小板生成素受体激动剂、粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素等治疗,必要时予以输注血小板及浓缩红细胞^[27]。本研究中出现严重胃肠道反应的 3 例患者中,2 例患者经血小板及浓缩红细胞输注后好转,1 例患者未经干预后好转,这可能与患者全血细胞减少程度有关。建议临床在应用吉瑞替尼的过程中增加血常规监测频率,及时控制出血等风险。

3.2.3 分化综合征 本研究纳入的 20 例患者中,有 2 例患者出现分化综合征。分化综合征是一种高发于 AML 患者中的全身损害性疾病,临床表现以呼吸困难、发热、低血压、外周性水肿等为主^[28]。吉瑞替尼相关分化综合征的发生率约为 3%^[29],但因该不良反应未及时治疗可危及生命,美国食品药品监督管理局(FDA)于 2019 年对其黑框警告。吉瑞替尼致分化综合征发生的机制暂不明确,现有研究表明可能与外周血中性粒细胞和单核细胞的增加以及骨髓中白血病母细胞的增殖有关^[10]。对于具有白细胞计数、肌酐、乳酸脱氢酶和外周血原始细胞计数升高等分化综合征高危风险因素的患者,需予以皮质类固醇激素预防^[30]。另外,Kondo 等^[10]尝试通过在吉瑞替尼治疗期间联合短期化疗以降低白血病细胞负荷,但该方法仍需更多的临床证据。建议一旦出

现分化综合征相关临床表现,立即予以如地塞米松等皮质类固醇激素治疗,必要时需根据病情需要予以个体化支持治疗。

3.2.4 心血管毒性 既往多项临床试验表明,FLT-3 抑制剂相关心血管毒性包括 QT 间期延长、心肌疾病等^[31]。ADMIRAL III 期试验中,有 138 例患者在治疗的前 30 d 内观察到心血管不良反应,具体包括 QT 间期延长(7%)、心力衰竭(4%)、心包积液(4%)、心包炎和心肌炎(2%)^[3]。本研究中有 2 例患者出现吉瑞替尼相关心血管毒性,具体表现为心力衰竭、射血分数降低、QT 间期延长等。目前关于吉瑞替尼相关心血管毒性发生机制的解释有限,Pfister 等^[32]的研究表明,FLT3 和 FLT3 配体均在心肌细胞中表达,在氧化应激和心肌损伤的情况下,FLT-3 信号激活后可通过抗凋亡而保护心肌。吉瑞替尼对 FLT-3 信号传导的抑制除导致该心肌保护机制丧失以外,还可引发心肌细胞死亡,最终产生心血管毒性。因此,吉瑞替尼治疗期间应定期行心脏磁共振成像检查,并及时对症治疗。

3.3 新发不良反应及死亡病例讨论

3.3.1 严重急性肾损伤 既往研究曾报道 14% 的患者曾出现吉瑞替尼相关轻度肾损伤,但尚无关于严重急性肾损伤的报道^[33]。本研究中,Shimazu 等^[13]报道的该例发生严重急性肾损伤的患者无高血压、糖尿病等可能导致慢性肾脏病的病史,且已使用非布司他预防肿瘤溶解综合征的发生,接受吉瑞替尼治疗后未观察到乳酸脱氢酶或尿酸突然升高,故可确定该不良反应是由吉瑞替尼引起。目前关于吉瑞替尼致严重急性肾损伤的机制尚不明确,故治疗时应密切监测患者生化指标,定期评估病情,必要时予以血液透析等治疗。

3.3.2 免疫相关性肠炎 以混合黏液型血便为特征的免疫相关性肠炎是一种罕见的吉瑞替尼相关不良反应。Mao 等^[34]的研究表明,FLT-3/FLT-3 配体表达降低可导致 CD103⁺MHCII⁺ 树突状细胞与 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺调节性 T 细胞之间的免疫调节失衡,考虑 FLT-3/FLT-3 配体可能参与溃疡性结肠炎的发生。Collins 等^[35]的临床前试验证明 FLT-3 配体预先给药可扩增体内 CD103⁺树突状细胞和 FoxP3⁺调节性 T 细胞,并减轻小鼠慢性回肠炎。皮质类固醇激素可有效控制免疫相关不良反应的发生,本研究中发生吉瑞替尼相关免疫相关性肠炎的患者经甲泼尼龙及酚磺乙胺、凝血酶冻干粉止血治疗后好转。

另外,泊沙康唑等肝药酶抑制剂可能增加吉瑞替尼的暴露量,多药联用时应警惕可能的毒性风险。

3.3.3 颅内出血 本研究中,Perrone 等^[16]报道的吉瑞替尼相关颅内出血发生率高达 20%,远高于既往文献报道的急性髓系白血病患者颅内出血发生率^[36]。吉瑞替尼通过干扰谷氨酰胺转运体抑制谷氨酰胺的摄取和利用,从而导致细胞衰老和死亡。谷氨酰胺的抑制导致谷胱甘肽合成受阻,进一步增加了氧化自由基对脑组织的刺激。除此之外,吉瑞替尼还可以通过减少纤维蛋白聚合和损害凝块稳定性而导致凝血功能紊乱^[37-38]。鉴于本研究中颅内出血与吉瑞替尼的相关性,脑部磁共振检查是必不可少的不良反应监测手段。目前尚无研究提出针对该不良反应的有效治疗药物,故及时停药并积极对症治疗可能是较优的选择。

3.3.4 死亡病例讨论 本研究中,2 例患者分别因颅内出血后出现神经系统并发症及感染性休克而死亡。部分患者发生颅内出血后可能进展迅速且出现恶性并发症,其发生机制受疾病本身、个体差异、药物敏感性等多种因素影响,预后较差。以上 2 例死亡病例提示,早期脑部磁共振检查可能是筛查吉瑞替尼相关颅内出血的必不可少的手段,而及时停药可能对该不良反应的治疗有帮助。临床应警惕该类不良反应的发生,争取做到“早发现、早治疗、早管理”。

综上所述,吉瑞替尼作为新 1 代 FLT-3 抑制剂已在各项临床试验中展现出较好的疗效和耐受性,但其真实世界应用过程中出现的不良反应同样需要警惕。临床医师及药师在吉瑞替尼使用过程中应加强对不良反应临床特征的认识,做好患者用药教育、用药监护及用药随访以保障用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Levis M, Perl A E. Gilteritinib: Potent targeting of FLT3 mutations in AML [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(6): 1178-1191.
- [2] Kang C, Blair H A. Gilteritinib: A review in relapsed or refractory FLT3-mutated acute myeloid leukaemia [J]. *Target Oncol*, 2020, 15(5): 681-689.
- [3] Perl A E, Martinelli G, Cortes J E, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-1740.
- [4] Naranjo C A, Busto U, Sellers E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J].

- Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245
- [5] Varadarajan N, Boni A, Elder D E, *et al.* FLT3 inhibitor-associated neutrophilic dermatoses [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(4): 480-482.
- [6] Yong A, Chandran N. Mucocutaneous Sweet syndrome associated with the FLT3-inhibitor gilteritinib [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181: 134.
- [7] Paudel A, Dhital R, Areoye G, *et al.* Sweet's syndrome in a granulocytopenic patient with acute myeloid leukemia on FLT3 inhibitor [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2020, 10(3): 275-278.
- [8] Dugan J, Jain N, Irons C, *et al.* Differentiation syndrome after gilteritinib: A tricky mimicker of sepsis [J]. *Chest*, 2021, 160(4): A877.
- [9] Kim L, Fowler B, Campbell C M, *et al.* Acute cardiotoxicity after initiation of the novel tyrosine kinase inhibitor gilteritinib for acute myeloid leukemia [J]. *Cardiooncology*, 2021, 7(1): 36.
- [10] Kondo T, Onozawa M, Fujisawa S, *et al.* Myelomonocytic differentiation of leukemic blasts accompanied by differentiation syndrome in a case of FLT3-ITD-positive AML treated with gilteritinib [J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 256-260.
- [11] Lukach A J, Han J, Gardeen S J, *et al.* Pseudocarcinomatous Sweet syndrome [J]. *JAAD Case Rep*, 2022, 26: 73-75.
- [12] Virk H, Harcha J, Khan M. Sweet syndrome in acute myelogenous leukemia-A case report [J]. *J Gen Intern Med*, 2022: S525.
- [13] Shimazu Y, Uciwaka M, Furuichi M, *et al.* Acute kidney injury possibly due to the FLT3 inhibitor gilteritinib in a patient with refractory acute myeloid leukemia: A case report [J]. *SN Compr Clin Med*, 2022, 125(4): 1-3.
- [14] Gozzo L, Nardo A, Brancati S, *et al.* Severe gastrointestinal toxicity following the use of gilteritinib: A case series and analysis of postmarketing surveillance data [J]. *Healthcare*, 2023, 11(10): 1479.
- [15] Luo P, Qiu H Y, Yang Y S, *et al.* Gilteritinib-induced severe immune-related enteritis: A possible case report [J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34(7): 896-900.
- [16] Perrone S, Imperatore S, Sucato G, *et al.* Gilteritinib and the risk of intracranial hemorrhage: A case series of a possible, under-reported side effect [J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(11): 3025-3030.
- [17] Yang L H, Zhang R, Ma H B. Sweet syndrome induced by FLT3 inhibitors: Case report and literature review [J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2337230.
- [18] Antar A I, Otrrock Z K, Jabbour E, *et al.* FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions [J]. *Leukemia*, 2020, 34(3): 682-696.
- [19] Zhao J C, Agarwal S, Ahmad H, *et al.* A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Rev*, 2022, 52: 100905.
- [20] McMahon C M, Perl A E. Gilteritinib for the treatment of relapsed and/or refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(9): 841-849.
- [21] Nelson C A, Stephen S, Ashchyan H J, *et al.* Neutrophilic dermatoses: Pathogenesis, Sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and Behçet disease [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 79(6): 987-1006.
- [22] Lepelletier C, Bouaziz J D, Rybojad M, *et al.* Neutrophilic dermatoses associated with myeloid malignancies [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2019, 20(3): 325-333.
- [23] Fathi A T, Le L, Hasserjian R P, *et al.* FLT3 inhibitor-induced neutrophilic dermatosis [J]. *Blood*, 2013, 122(2): 239-242.
- [24] Weiss E H, Ko C J, Leung T H, *et al.* Neutrophilic dermatoses: A clinical update [J]. *Curr Dermatol Rep*, 2022, 11(2): 89-102.
- [25] Shahid Z, Kalayanamitra R, Patel R, *et al.* Refractory Sweet syndrome treated with anakinra [J]. *Cureus*, 2019, 11(4): e4536.
- [26] Schösler L, Fogh K, Bech R. Pyoderma Gangrenosum: A retrospective study of clinical characteristics, comorbidities, response to treatment and mortality related to prednisone dose [J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101(4): adv00431.
- [27] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识 (2023 版) [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(33): 2579-2590.
- [28] Fathi A T, Stein E M, DiNardo C D, *et al.* Differentiation syndrome with lower-intensity treatments for acute myeloid leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(6): 735-746.
- [29] McMahon C M, Canaani J, Rea B, *et al.* Gilteritinib induces differentiation in relapsed and refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(10): 1581-1585.
- [30] Woods A C, Norsworthy K J. Differentiation syndrome in acute leukemia: APL and beyond [J]. *Cancers*, 2023, 15(19): 4767.
- [31] Gronich N, Lavi I, Barnett-Griness O, *et al.* Tyrosine kinase-targeting drugs-associated heart failure [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(10): 1366-1373.
- [32] Pfister O, Lorenz V, Oikonomopoulos A, *et al.* FLT3

- activation improves post-myocardial infarction remodeling involving a cytoprotective effect on cardiomyocytes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(10): 1011-1019.
- [33] Perl A E, Altman J K, Cortes J, *et al.* Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: A multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1061-1075.
- [34] Mao J W, Huang Y S, Tang H Y, *et al.* Flt3/Flt3L participates in the process of regulating dendritic cells and regulatory T cells in DSS-induced colitis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 2014: 483578.
- [35] Collins C B, Aherne C M, McNamee E N, *et al.* Flt3 ligand expands CD103⁺ dendritic cells and FoxP3⁺ T regulatory cells, and attenuates Crohn's-like murine ileitis [J]. *Gut*, 2012, 61(8): 1154-1162.
- [36] Koschade S E, Stratmann J A, Miesbach W, *et al.* Intracranial hemorrhage in newly diagnosed non-promyelocytic acute myeloid leukemia patients admitted for intensive induction chemotherapy [J]. *Eur J Haematol*, 2022, 108(2): 125-132.
- [37] Zavorka Thomas M E, Lu X Y, Talebi Z, *et al.* Gilteritinib inhibits glutamine uptake and utilization in FLT3-ITD-positive AML [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(11): 2207-2217.
- [38] Geer C B, Stasko N A, Rus I A, *et al.* Influence of glutathione and its derivatives on fibrin polymerization [J]. *Biomacromolecules*, 2008, 9(7): 1876-1882.

【责任编辑 高源】