

基于 FAERS 数据库对泊马度胺不良事件信号的挖掘与分析

刘小彤¹, 成娟^{2*}

1. 兰州大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州大学第一医院 血液科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 中的不良事件报告挖掘泊马度胺相关的不良事件信号, 为临床安全合理用药提供参考。**方法** 收集 FAERS 数据库中泊马度胺 2013 年 2 月 8 日—2024 年 3 月 20 日的数据库, 采用报告比值比法 (ROR) 和贝叶斯可信传播神经网络法 (BCPNN) 法进行不良事件信号挖掘。**结果** 最终纳入 14 618 份有效泊马度胺不良事件报告, 得到 152 个不良事件信号, 共累及 17 个器官系统分类 (SOC)。其中男性构成比 (50.43%) 高于女性 (45.03%); 年龄主要分布在 60 岁以上 (56.37%) 的人群; 累及的 SOC 主要包括各类检查, 呼吸系统、胸及纵隔疾病, 血液及淋巴系统疾病, 感染及感染类疾病等; 报告数量较多的不良事件信号包括感染性肺炎、中性粒细胞减少症、白细胞计数降低、周围神经病等。泊马度胺说明书中未记载的新的可疑不良反应包括人绒毛膜促性腺激素增加、牙病、心房破裂、克隆性造血、进行性多灶性脑白质病、脑深部核团高敏等。**结论** 基于 FAERS 数据库挖掘到的泊马度胺相关不良反应, 与药品说明书中提到的基本一致, 同时也存在部分新发现的可疑不良反应, 在临床用药时应关注。

关键词: 泊马度胺; 药品不良事件; 感染性肺炎; 中性粒细胞减少症; 白细胞计数降低; 周围神经病; 人绒毛膜促性腺激素增加

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)06-1613-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.040

Signal mining and analysis of pomalidomide adverse events based on FAERS database

LIU Xiaotong¹, CHENG Juan²

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Hematology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To mine the adverse event signals related to pomalidomide based on the adverse reaction reports in the FAERS database, so as to provide references for clinical safe and rational drug use. **Methods** The data of pomalidomide in FAERS database from February 8, 2013 to March 20, 2024 were collected, and adverse event signal mining was carried out using the method of reported odds ratio (ROR) and Bayesian credible propagation neural network (BCPNN). **Results** 14 618 effective adverse event reports of pomalidomide were finally included, and 152 adverse event signals were obtained, involving a total of 17 organ system classifications (SOC). The proportion of men (50.43%) was higher than that of women (45.03%). The ages were mainly distributed in people older than 60 years (56.37%), the SOC involved mainly includes various examinations, respiratory system, chest and mediastinal diseases, blood and lymphatic system diseases, infection and infection diseases, etc. A large number of adverse event signals reported include infectious pneumonia, neutropenia, decreased white blood cell count, peripheral neuropathy, etc. New suspicious adverse reactions not recorded in the instructions of pomalidomide include human chorionic gonadotropin increased, tooth disorder, atrial rupture, clonal hematopoiesis, progressive multifocal leukoencephalopathy, and hyperintensity in brain deep nuclei, etc. **Conclusion** The adverse reactions related to pomalidomide discovered based on the FAERS database are basically consistent with those mentioned in the drug instructions. At the same time, there are also some newly discovered suspicious adverse reactions, which should be paid attention to in clinical medication.

Key words: pomalidomide; adverse events; infectious pneumonia; neutropenia; decreased white blood cell count; peripheral neuropathy; human chorionic gonadotropin increased

收稿日期: 2024-03-22

作者简介: 刘小彤, 女, 硕士, 主要从事血液系统疾病诊疗的研究。E-mail: liuxt23@163.com

*通信作者: 成娟, 女, 主任医师, 教授, 主要从事血液系统疾病的研究。E-mail: chenggu029@163.com

多发性骨髓瘤是一种克隆性浆细胞增殖性引起的血液肿瘤，可导致贫血、肾功能衰竭、高钙血症和破坏性骨病变。其发病率较高，约占肿瘤性疾病的 1% 和血液系统癌症的 13%^[1-2]。过去 10 余年中，多发性骨髓瘤的治疗取得了重大进展，免疫调节药物 (IMiD) 极大地改变了多发性骨髓瘤的治疗现状。泊马度胺是第 3 代 IMiD，是最有效的 IMiD，其效力约为沙利度胺的 100 倍，来那度胺的 10 倍^[3]，具有增强细胞凋亡、抗增殖、抗血管生成、抑制细胞迁移以及下调细胞表面黏附分子等作用^[4]。泊马度胺于 2013 年 2 月获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准，并于 2013 年 8 月获得欧洲药品管理局 (EMA) 批准用于治疗复发性难治性骨髓瘤患者，适用于在接受至少 2 种既往治疗 (包括硼替佐米和来那度胺) 后病情出现进展，并在最后 1 次治疗完成后 60 d 内出现疾病进展的患者^[5-7]。正大天晴药业集团股份有限公司开发了中国首个仿制泊马度胺胶囊，并于 2020 年 11 月被批准上市^[8]。泊马度胺常见的不良反应包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、以及非血液学毒性中的感染、动静脉血栓栓塞、周围神经病变、皮疹、疲劳、胃肠道反应、肝毒性、胚胎毒性、第二原发恶性肿瘤、超敏反应等^[7]。随着临床用药的不断增加，也出现了说明书中未记载的不良事件，如甲状腺功能异常^[9]、肺损伤^[10]等。本研究通过 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 对泊马度胺药品不良事件进行挖掘，为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net>) 于 2015 年开发，是以 FAERS 原始数据为基础，目前广泛应用于数据挖掘和药物警戒的研究的在线检索工具^[11]。本研究根据泊马度胺在美国的上市时间，检索时间为 2013 年 2 月 8 日—2024 年 3 月 20 日，目标药物的检索名称限定为泊马度胺的通用名 “pomalidomide” 及商品名 “pomalyst” 获取泊马度胺为首要怀疑药物 (PS) 的所有不良事件报告。

1.2 数据标准化

所有收集到的不良事件用语均采用监管活动医学词典 (MedDRA) 进行首选语 (PT) 标准化，并将 PT 按照系统器官分类 (SOC) 进行归类。

1.3 数据挖掘

本研究采用报告比数比法 (ROR) 和贝叶斯可

信传播神经网络法 (BCPNN) 2 种方法结合进行 ADE 信号检测，计算均基于比例失衡四格表 (表 1)。ROR 法计算简单，灵敏度高，但特异性较低，其阳性信号判定标准为：目标药品的不良事件报告数 ≥ 3 ，且 ROR 的 95%CI 下限 > 1 ；BCPNN 法相比较更复杂，有更为理想的灵敏度和特异度^[12]，其阳性信号判定标准为：目标药物不良事件报告数 ≥ 3 ，且 BCPNN 的 95%CI 下限 (IC025) > 0 ，具体算法见表 2。ROR 法和 BCPNN 法筛选均为阳性的 PT 可生成 1 个不良事件信号。最后剔除重复、非药物导致以及泊马度胺适应症相关的不良事件报告后，确定最终纳入分析的不良事件信号。

表 1 计算用四格表

Table 1 Fourfold table for calculation

药品	目标报告数量	其他报告数量	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 泊马度胺不良事件上报基本信息

检索获得 2013 年 2 月 8 日—2024 年 3 月 20 日上报至 FAERS 数据库有关泊马度胺不良事件报告 20 310 份，按照上述标准筛选后最终纳入 14 618 份有效不良事件报告。其中男性构成比 (50.43%) 高于女性 (45.03%)；年龄主要以 60 岁以上的人群 (56.37%) 为主；上报国家以美国 (75.28%) 为主；结局以严重不良事件中的住院或住院时间延长 (41.59%) 为主，见表 3。

2.2 泊马度胺不良事件累及的 SOC

本研究最终得到的泊马度胺不良事件共累及 17 个 SOC，其中各类检查上报例数最多，其次是呼吸系统、胸及纵隔疾病，血液及淋巴系统疾病，感染及侵染类疾病，各类神经系统疾病等，见表 4。

2.3 泊马度胺 PT 分析

纳入的 14 618 份不良事件报告中包含 152 个不良事件信号，将其按发生频次进行排序，排序前 30 位的不良事件信号如表 5 所示。其中牙病、进行性多灶性脑白质病、人绒毛膜促性腺激素增加未在说明书中提及。将纳入的 152 个不良事件信号按照信号强度 (ROR 95%CI 下限) 进行排序，排序前 30 位的不良事件信号如表 6 所示。其中心房破裂、人绒毛膜促性腺激素增加、克隆性造血、脑深部核团高敏也未在说明书中提及。

表 2 ROR 法与 BCPNN 法公式及阈值
Table 2 Formulas and thresholds of ROR and BCPNN

方法	公式	阈值
BCPNN 法	$IC = \log_2 \frac{a \cdot (a+b+c+d)}{(a+b) \cdot (a+c)}$	$a \geq 3$; BCPNN 的 95%CI 下限 IC025>0, 则提示生成 1 个信号。
	$y = y_{ij} \frac{(N+\alpha) \cdot (N+\beta)}{(a+b+\alpha_i) \cdot (a+c+\beta_j)}$	
	$E(IC) = \log_2 \frac{(a+y_{ij}) \cdot (N+\alpha) \cdot (N+\beta)}{(N+y) \cdot (a+b+\alpha_i) \cdot (a+c+\beta_j)}$	
	$V(IC) = \left(\frac{1}{\ln 2}\right)^2 \left[\frac{N-a+y-y_{ij}}{(a+y_{ij}) \cdot (1+N+y)} + \frac{N-a-b+\alpha-\alpha_i}{(a+b+\alpha_i) \cdot (1+N+\alpha)} + \frac{N-a-c+\beta-\beta_j}{(a+c+\beta_j) \cdot (1+N+\beta)} \right]$	
	$SD = \sqrt{V(IC)}$	
	$IC025 = E(IC) - 2SD$	
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$; ROR 的 95%CI 下限 >1, 则提示生成 1 个信号。
	$SE(\ln ROR) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$	
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$	

表 3 泊马度胺不良事件基本信息 Table 3 Basic information of pomalidomide adverse event			
基本信息	分类	报告数	构成比/%
性别	男	7 372	50.43
	女	6 582	45.03
	未知	664	4.54
年龄/岁	<18	68	0.47
	≥18~<60	1 844	12.61
	≥60	8 240	56.37
	未知	4 466	30.55
国家或地区	美国	11 004	75.28
	欧洲	2 628	17.98
	中国	29	0.20
	日本	486	3.32
	大洋洲	117	0.80
	其他地区	354	2.42
结局	致残	96	0.66
	死亡	1 700	11.63
	威胁生命	601	4.11
	住院或住院时间延长	6 080	41.59
	非严重不良事件报告	6 141	42.01

表 4 不良事件信号累及的 SOC 分类 Table 4 Results of SOC classification of adverse event signals			
SOC	信号数	报告数	构成比/%
各类检查	21	4 525	30.96
呼吸系统、胸及纵隔疾病	15	3 053	20.89
血液及淋巴系统疾病	12	2 802	19.17
感染及感染类疾病	52	1 468	10.04
各类神经系统疾病	12	1 325	9.06
血管与淋巴管类疾病	3	665	4.55
全身性疾病及给药部位各种反应	2	351	2.40
胃肠系统疾病	9	205	1.40
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	10	108	0.74
各类损伤、中毒及操作并发症	3	41	0.28
肾脏及泌尿系统疾病	3	31	0.21
生殖系统及乳腺疾病	2	13	0.09
眼器官疾病	3	12	0.08
皮肤及皮下组织类疾病	2	8	0.05
耳及迷路类疾病	1	4	0.03
肝胆系统疾病	1	4	0.03
内分泌系统疾病	1	3	0.02

表 5 发生频次排名前 30 位的 PT

Table 5 Top 30 PT of frequency

PT	频次	ROR 值 (95%CI)
感染性肺炎	2 811	5.29
中性粒细胞减少症	1 584	5.80
白细胞计数降低	1 580	7.55
周围神经病	1 137	6.08
全血细胞计数减少	723	16.91
血小板减少症	655	3.30
血小板计数降低	648	3.11
实验室检查异常	601	7.69
脓毒症	586	3.05
血栓形成	572	3.47
中性粒细胞计数降低	488	6.34
发热性中性粒细胞减少症	333	2.91
白细胞减少症	265	2.91
血细胞减少症	170	5.59
红细胞计数下降	169	3.03
牙病*	158	3.03
局部感染	141	2.79
呼吸道感染	139	2.71
COVID-19 肺炎	128	3.97
血液检查异常	120	3.47
中性粒细胞减少性脓毒症	102	7.03
肺血栓形成	89	3.45
进行性多灶性脑白质病*	67	3.96
人绒毛膜促性腺激素增加*	66	26.38
呼吸道合胞病毒感染	63	3.04
菌血症	62	2.60
外周感觉神经病	59	5.03
皮肤鳞状细胞癌	54	4.21
白细胞计数异常	50	2.76
鼻病毒感染	36	4.20

“*” 为说明书未报告的不良反应。

“**”refers to adverse reactions not reported in the instructions.

3 讨论

3.1 泊马度胺不良事件基本情况分析

泊马度胺在我国上市时间短，目前国内报告的泊马度胺不良事件较少，不良事件报告来源主要是美国，与既往研究中发达国家的多发性骨髓瘤患病率远高于发展中国家，全球 3 个高发地区是北美、澳大利亚、欧洲相符合^[2]。其中男性构成比高于女性，年龄主要分布在 60 岁以上的人群，与老年患者的发病特点相符合^[1]，进一步说明了本研究结果的

表 6 信号强度排名前 30 位的 PT

Table 6 Top 30 PT of signal intensity

PT	频次	ROR 值 (95%CI)
肠球菌性蜂窝织炎	12	301.15
病毒性腹膜炎	6	116.85
心房破裂*	7	75.66
志贺氏菌检测阳性	3	32.39
人绒毛膜促性腺激素增加*	66	26.38
克隆性造血*	5	24.82
乳腺导管内乳头状瘤	8	22.89
脑脊液 JC 病毒检测阳性	6	19.72
全血细胞计数减少	723	16.91
转移性直肠乙状结肠癌	3	14.68
支气管扩张症感染性加重	8	12.11
呼吸道合胞病毒性肺炎	20	11.41
腺病毒出血性膀胱炎	6	11.21
巨细胞病毒性十二指肠肠炎	3	10.54
脑深部核团高敏*	5	10.25
慢性嗜酸细胞性肺炎	10	9.98
副流感病毒性肺炎	5	8.89
肺炎球菌性肺炎	26	8.46
肺炎球菌性脓毒症	13	7.73
实验室检查异常	601	7.69
白细胞计数降低	1 580	7.55
流感性肺炎	21	7.25
发热性感染	18	7.10
中性粒细胞减少性脓毒症	102	7.03
副流感病毒感染	24	6.54
变形杆菌感染	12	6.53
中性粒细胞计数降低	488	6.34
李斯特菌病	19	6.32
周围神经病	1 137	6.08
自然杀伤细胞计数降低	3	5.89

“*” 为说明书未报告的不良反应。

“**”refers to adverse reactions not reported in the instructions.

可靠性。

3.2 泊马度胺不良事件信号分析

3.2.1 说明书有记录的不良事件信号 泊马度胺说明书中提及的不良事件信号及 SOC 大部分包含在本研究中，常见的不良反应也基本一致，如血液系统中中性粒细胞减少症、血细胞减少症、血小板减少症；呼吸系统中的感染性肺炎，感染性肺炎与血液病固有的体液和治疗引起的免疫抑制有关^[13]，相比于其他 IMiD，以泊马度胺为基础的治疗方案治疗的多发性骨髓瘤患者的感染风险最高^[14]。同样，周围神经病、血栓形成、第二原发恶性肿瘤、皮肤反

应的出现也与既往研究结果相仿。多发性骨髓瘤患者发生动静脉血栓的风险较高,使用 IMiD 进一步增加了发病风险。Leclerc 等^[15]报道有 14.7%接受来那度胺治疗的患者和 13.9%接受沙利度胺治疗的患者发生过静脉血栓栓塞,而接受泊马度胺治疗的患者中只有 7.4%发生静脉血栓栓塞。接受泊马度胺治疗的患者静脉血栓栓塞发生率较低,可能与治疗方案中常规加入血栓预防有关。第二原发恶性肿瘤是多发性骨髓瘤治疗后的一种已知后遗症,多发性骨髓瘤患者发生实体瘤的风险降低,但治疗相关的骨髓瘤的发病风险增加^[16]。烷化剂后使用 IMiD 会使第二原发恶性肿瘤的风险增加 2~3 倍,尽管如此,IMiD 治疗可为多发性骨髓瘤患者提供确凿的生存益处,持续长期使用 IMiD 是合理的^[17]。Sperling 等^[18]认为,相比于来那度胺,泊马度胺对造血干、祖细胞的影响较小,会降低治疗相关的骨髓瘤的发病风险,同时保持其抗骨髓瘤活性。皮肤反应是泊马度胺用药过程中较常出现的不良反应,以皮疹、干皮症和瘙痒为常见^[19],这与泊马度胺导致的过敏反应密切相关,可通过减少泊马度胺的剂量和类固醇激素治疗来控制^[20]。

此外,说明书中胚胎毒性为常见,而本研究均未挖掘到相关不良事件信号,可能因为临床用药时避免了该类患者的用药。药品上市后,有药物相关甲状腺功能异常^[9]和肺损伤^[10]的报道,但本研究未观察到相关不良事件信号,较为罕见,在临床用药过程中需予以关注。

3.2.2 新发现可疑不良反应 本研究还发现多个说明书中未记载的不良事件,如人绒毛膜促性腺激素增加、牙病、克隆性造血、进行性多灶性脑白质病、脑深部核团高敏、心房破裂在说明书中均未提到。

人绒毛膜促性腺激素增加上报例数和相关性均较高(66 例 ROR95%CI 下限 26.38)。Slone 等^[21]报道了 1 名未怀孕的绝经前妇女在服用沙利度胺后妊娠试验呈阳性。此外,Tageja 等^[22]报道了 1 位绝经后妇女在接受来那度胺治疗多发性骨髓瘤期间出现人绒毛膜促性腺激素水平持续升高。目前还未有关于泊马度胺的相关病例,泊马度胺的应用过程中人绒毛膜促性腺激素水平升高的风险仍有待临床数据来证明。

本研究还观察到多例牙病的相关报告(158 例 ROR95%CI 下限 3.03),在泊马度胺说明书与临床试验中均未报道过使用泊马度胺后发生牙病相关不

良事件,但 Ayoade 等^[23]于 2018 年报道了 1 名 70 岁患有多发性骨髓瘤的女性接受泊马度胺和地塞米松维持治疗 9 年,接受拔牙术 3 个月,出现左上颌疼痛和咀嚼困难,持续数周,在左上颌骨上发现一块死骨,诊断为药物相关性颌骨坏死。研究表明来那度胺、泊马度胺均可导致药物相关性颌骨坏死^[24],来那度胺可以通过转录因子 IKZF1 和 IKZF3 的泛素化来调节 CRL4CRBN E3 泛素连接酶的消减特异性,这些转录因子随后被蛋白酶体降解,从而杀死多发性骨髓瘤细胞^[25]。既往研究表明,泛素化-蛋白酶体和降解系统是参与细胞增殖、分化和存活调节的重要过程,该系统的失调会导致包括癌症在内的病理学^[26]。E3 泛素连接酶是泛素化途径中最丰富的一组酶,通过受体酪氨酸激酶的降解参与骨髓细胞的调节;来那度胺破坏这一步骤会导致药物相关性颌骨坏死的发展^[24]。

另一个泊马度胺相关性较高的不良反应是克隆性造血(5 例 ROR95%CI 下限 24.82),Steensma 等^[27]于 2015 年提出了潜质未定的克隆性造血这一概念,是指在无血细胞减少和造血异常的情况下获得驱动克隆扩增的体细胞突变,即血液或骨髓中具有与血液恶性肿瘤相关的体细胞突变,其中 DNMT3A 是最常见的突变基因,其次是 TET2、TP53、ASXL1、PPM1D。类似于意义未明的单克隆免疫球蛋白病和单克隆 B 淋巴细胞增多症,它们是血液肿瘤的前体状态,但通常是良性且不进展。Mouhieddine 等^[28]对 629 名多发性骨髓瘤患者在造血干细胞移植之前进行的靶向测序检测到 21.6%的患者存在潜质未定的克隆性造血,发现潜质未定的克隆性造血的存在与多发性骨髓瘤患者较差的总生存期(OS)和较差的无进展生存期(PFS)密切相关。在这项研究中,来那度胺维持治疗不仅与 OS 和 PFS 的改善相关,且消除了潜质未定的克隆性造血在移植后环境中的有害影响。与非霍奇金淋巴瘤不同,多发性骨髓瘤中潜质未定的克隆性造血与治疗相关的骨髓瘤无关,这可能归因于 IMiD 的免疫调节作用改善了这种情况^[29]。目前尚无研究证明 IMiD 会增加克隆性造血的发病风险。

此外,本研究还观察到进行性多灶性脑白质病和脑深部核团高敏此类累及中枢神经系统的不良反应。进行性多灶性脑白质病是一种由 JC 病毒引起的机会性中枢神经系统感染,免疫抑制是这种疾病发展的先决条件,JC 病毒感染大脑中的少突胶质细

胞导致严重的脱髓鞘疾病^[30]。有研究对 FAERS 数据库中发生进行性多灶性脑白质病的多发性骨髓瘤患者进行了分析,发现发这些患者接受 IMiD (97%)、烷化剂 (52%) 和/或蛋白酶体抑制剂 (49%) 治疗^[31]。IMiD 会增强 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞共刺激,所以 IMiD 在理论上会增强免疫反应而不会增加发生进行性多灶性脑白质病的风险^[31]。值得注意的是,多发性骨髓瘤患者的治疗方案中经常包含大剂量地塞米松,作为免疫抑制剂,其作用可能会超越 IMiD 的作用^[32],类固醇与进行性多灶性白质病之间的关联最早于 38 年前已被报道^[33]。多发性骨髓瘤患者在用药过程中若出现新的无法解释的中枢神经系统症状时,需留意进行性多灶性脑白质病的诊断,一旦确诊应停止患者的免疫抑制治疗。

本研究还观察到心房破裂的相关不良信息报告,虽上报例数较少,但相关性较高 (7 例 ROR95%CI 下限 75.66);目前尚无研究报道过使用泊马度胺后发生心房破裂相关不良事件,但有研究称泊马度胺与房颤的发生相关性较高^[34]。沙利度胺被证实会导致心动过缓等心脏器官疾病的发生,关于泊马度胺的心脏毒性还有待未来的进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Wang S F, Xu L, Feng J N, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: A national population-based analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1513.
- [3] McCurdy A R, Lacy M Q. Pomalidomide and its clinical potential for relapsed or refractory multiple myeloma: An update for the hematologist [J]. *Ther Adv Hematol*, 2013, 4(3): 211-216.
- [4] Jones J R, Pawlyn C, Davies F E, et al. The safety of pomalidomide for the treatment of multiple myeloma [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(4): 535-547.
- [5] Raza S, Safyan R, Suzanne L. Immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(9): 846-857.
- [6] Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02 [J]. *Blood*, 2013, 121(11): 1968-1975.
- [7] Miguel J S, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11): 1055-1066.
- [8] Fu W J, Wang Y F, Zhao H G, et al. Efficacy and safety of pomalidomide and low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A multicenter, prospective, single-arm, phase 2 trial [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 722.
- [9] Ali S H, Aljenaee K, Wan Mahmood W A, et al. Pomalidomide-induced hypothyroidism [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2017, 2017: 17-0110.
- [10] Vivien A, Ancel J, Godet S, et al. Pomalidomide-induced lung injury: A case report [J]. *Medicine*, 2023, 102(2): e32473.
- [11] Böhm R, Bulin C, Waetzig V, et al. Pharmacovigilance-based 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.
- [12] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(7): 1233-1236.
- [13] Jiang T T, Su H, Li Y P, et al. Post-marketing safety of immunomodulatory drugs in multiple myeloma: A pharmacovigilance investigation based on the FDA adverse event reporting system [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 989032.
- [14] Chen M, Zhao Y F, Xu C X, et al. Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(6): 925-944.
- [15] Leclerc V, Karlin L, Herledan C, et al. Thromboembolic events and thromboprophylaxis associated with immunomodulators in multiple myeloma patients: A real-life study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(4): 975-984.
- [16] Wang J, Lv C L, Zhou M, et al. Second primary malignancy risk in multiple myeloma from 1975 to 2018 [J]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4919.
- [17] Miles B, Mackey J D. Increased risk of second primary malignancy and mortality at ten years after stem cell transplant for multiple myeloma: An analysis of 14,532 patients [J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16372.
- [18] Sperling A S, Guerra V A, Kennedy J A, et al. Lenalidomide promotes the development of TP53-mutated therapy-related myeloid neoplasms [J]. *Blood*, 2022,

- 140(16): 1753-1763.
- [19] Milrod C J, Blevins F, Hughes D, *et al.* Incidence of skin hyperpigmentation in black patients receiving treatment with immunomodulatory drugs [J]. *Blood*, 2021, 137(21): 2987-2989.
- [20] Larocca A, Montefusco V, Bringhen S, *et al.* Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory multiple myeloma: A multicenter phase 1/2 open-label study [J]. *Blood*, 2013, 122(16): 2799-2806.
- [21] Slone S P, Ahmed Z, Cole L A, *et al.* Positive pregnancy tests in a nonpregnant, premenopausal woman due to hCG beta-chain production by multiple myeloma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 124(1): 108-112.
- [22] Tageja N, Valent J, Giorgadze T, *et al.* Positive pregnancy tests in a postmenopausal woman due to beta-human chorionic gonadotropin production by multiple myeloma [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339(2): 182-184.
- [23] Ayoade F, Olayiwola A, Li A. "Holes" in the jaw-A report of two cases of periapical actinomycosis [J]. *Diseases*, 2018, 6(3): 79.
- [24] Ahdi H S, Wichelmann T A, Pandravada S, *et al.* Medication-induced osteonecrosis of the jaw: A review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023, 24(1): 15.
- [25] Fink E C, Ebert B L. The novel mechanism of lenalidomide activity [J]. *Blood*, 2015, 126(21): 2366-2369.
- [26] S é v è r e N, Dieudonné F X, Marie P J. E3 ubiquitin ligase-mediated regulation of bone formation and tumorigenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(1): e463.
- [27] Steensma D P, Bejar R, Jaiswal S, *et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2015, 126(1): 9-16.
- [28] Mouhieddine T H, Sperling A S, Redd R, *et al.* Clonal hematopoiesis is associated with adverse outcomes in multiple myeloma patients undergoing transplant [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2996.
- [29] Wudhikarn K, Padmos L, Lasho T, *et al.* Clinical correlates and prognostic impact of clonal hematopoiesis in multiple myeloma patients receiving post-autologous stem cell transplantation lenalidomide maintenance therapy [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(5): E157-E162.
- [30] Koutsavlis I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma. A literature review and lessons to learn [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(1): 1-10.
- [31] Jonasson E, Antulov R, Pedersen P T, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma: A case report and analysis of the FDA adverse event reporting system [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1098930.
- [32] Paolucci M, Gentile L, Gentile M, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma: A case report of a patient with SARS-CoV-2 infection and an updated systematic literature review [J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(9): 2995-2998.
- [33] Newton P, Aldridge R D, Lessells A M, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1986, 29(3): 337-343.
- [34] Ahmad J, Thurlapati A, Thotamgari S, *et al.* Anti-cancer drugs associated atrial fibrillation-an analysis of real-world pharmacovigilance data [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 739044.

[责任编辑 高源]