

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)06-0114-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.06.026



基于 FAERS 的阿替利珠单抗与度伐利尤单抗不良反应信号挖掘与分析*

胡露¹, 王松¹, 赖翔宇², 刘海林^{1△}

(1. 重庆两江新区人民医院, 重庆 401121; 2. 重庆大学附属肿瘤医院, 重庆 400030)

摘要:目的 为临床安全使用阿替利珠单抗和度伐利尤单抗提供参考。方法 利用 OpenVigil 2.1 平台, 从美国食品和药物管理局不良事件报告系统 (FAERS) 中提取 2016 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日有关阿替利珠单抗和度伐利尤单抗的药品不良事件 (ADE) 报告; 采用《监管活动医学词典》(MedDRA 24.0) 对首选语进行系统器官分类 (SOC) 匹配; 采用报告比值比 (ROR) 法和比例报告比值 (PRR) 法挖掘药品不良反应 (ADR) 信号。结果 共获得 ADE 报告 19 835 份 (涉及患者 19 835 例), 其中阿替利珠单抗 13 420 份 (13 420 例), 度伐利尤单抗 6 415 份 (6 415 例); ADR 信号, 阿替利珠单抗 814 个, 度伐利尤单抗 315 个, 其中未在药品说明书中提及的均为 49 个, 分别为自身免疫性心肌炎、暴发性 1 型糖尿病、放射性食管炎、支气管痉挛等。共获得 192 个重叠 ADR 信号, 其中胃肠道系统疾病 21 个, 呼吸系统、胸及纵隔疾病 21 个, 各类检查 18 个, 皮肤及皮下组织类疾病 18 个; 阿替利珠单抗发生周围感觉神经病的信号强度远大于度伐利尤单抗 (ROR 值相差近 5 倍), 度伐利尤单抗发生放射性肺炎、胆道感染、美国东部肿瘤协作组体能状态下降、浅表血栓性静脉炎的信号强度远大于阿替利珠单抗 (ROR 值相差 5~77 倍)。结论 临床应加强对阿替利珠单抗和度伐利尤单抗主要 ADR 及差异 ADR 的认识, 重点关注药品说明书中未提及但信号强且易导致不良后果的 ADR, 从而促进该类药物的临床安全使用。

关键词: 阿替利珠单抗; 度伐利尤单抗; 药品不良事件; 免疫相关不良反应; 信号挖掘; 报告比值比法; 比例报告比值法; 美国食品和药物管理局不良事件报告系统

Signal Mining and Analysis of Adverse Reactions Associated with Atezolizumab and Durvalumab Based on FAERS

HU Lu¹, WANG Song¹, LAI Xiangyu², LIU Hailin¹

(1. The People's Hospital of Liangjiang New Area, Chongqing, China 401121; 2. The Cancer Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing, China 400030)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of atezolizumab and durvalumab in clinical practice. **Methods** The OpenVigil 2.1 platform was used to extract adverse drug event (ADE) reports associated with atezolizumab and durvalumab from January 1, 2016 to September 30, 2023 in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). The preferred term (PT) were matched with system organ classification (SOC) by the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA 24.0). The reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR) methods were used to mine adverse drug reaction (ADR) signals.

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 [2021MSXM171]。

第一作者: 胡露, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为肿瘤临床药学与不良反应监测, (电子信箱) hulu6220@163.com。

△通信作者: 刘海林, 男, 博士, 副主任医师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) 719204899@qq.com。

- 经病变的临床观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(7): 97-98.
- [20] 董艳辉. 毛细管柱气相色谱法测定通心络胶囊中冰片的含量[J]. 广东化工, 2013, 40(9): 176.
- [21] 于昆, 包丽丽, 薛大方, 等. 通心络胶囊中元素含量分析[J]. 光谱实验室, 2010, 27(6): 2276-2278.
- [22] 冯绍华, 张静. HPLC 法测定通心络胶囊中芍药苷的含量[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(21): 2224-2226.
- [23] 戴敬, 李建晨, 徐韧柳, 等. HPLC 法测定通心络胶囊中药药味的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(3): 9-11.
- [24] 胡芳弟, 封士兰, 苟于强. 高效液相色谱法测定糖脉康颗粒中 4 种活性成分的含量[J]. 中国现代应用药学, 2006, 23(2): 141-144.
- [25] 李少杰, 宋粉云. ICP-MS 法测定糖脉康颗粒中的微量元素[J]. 微量元素与健康研究, 2005(6): 46-47.
- [26] 史静超, 柴智, 杨丽. HPLC-DAD-ELSD 法同时测定芪蛭降糖胶囊中 6 种成分的含量[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4627-4630.
- [27] 张利丹, 崔鑫, 刘福梅, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变 (气虚络阻证) 的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6078-6086.
- [28] 张联. 中国药典“炮制通则”中药炮制方法分类探讨[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(18): 2287-2290.
- [29] 庄洁, 张利民. 对中成药说明书功能主治项内容表述方式的思考[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(7): 68-71.
- [30] 白宇明, 郝近大. 常用动物药中药饮片的不不良反应分析[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(20): 1799-1801.

(收稿日期: 2023-06-12; 修回日期: 2023-09-20)

Results A total of 19 835 ADE reports were obtained (19 835 cases), including 13 420 of atezolizumab (13 420 cases) and 6 415 of durvalumab (6 415 cases), involving 814 ADR signals of atezolizumab and 315 of durvalumab, in which 49 were not mentioned in the corresponding drug instructions, such as autoimmune myocarditis and fulminant type 1 diabetes of atezolizumab, radiation esophagitis and bronchial fistula of durvalumab. A total of 192 overlapping ADR signals were obtained, including 21 of gastrointestinal diseases, 21 of respiratory, thoracic and mediastinal diseases, 18 of various examinations, 18 of skin and subcutaneous tissue diseases and others. The signal of peripheral sensory neuropathy induced by atezolizumab was much stronger than that induced by durvalumab, with a difference of nearly five times in *ROR*, while the signals of radiation pneumonitis, biliary tract infection, physical decline based on the Eastern Cooperative Oncology Group and superficial thrombophlebitis induced by durvalumab were much stronger than those induced by atezolizumab, with a difference of five to seventy – seven times in *ROR*. **Conclusion** We should strengthen the awareness of main and differential ADRs of atezolizumab and durvalumab, focus on the ADRs that are not mentioned in the drug instructions but have strong signals and are likely to lead to adverse outcomes to promote the clinical safe use of these drugs.

Key words: atezolizumab; durvalumab; adverse drug event; immune – related adverse reaction; signal mining; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; FDA Adverse Event Reporting System

免疫检查点抑制剂(ICI)对多种肿瘤临床疗效显著^[1],包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4抑制剂、程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂和程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂。其中,PD-L1抑制剂通过阻止肿瘤细胞上的PD-L1与T淋巴细胞表面的PD-1相互结合,从而破坏信号传导,促使T淋巴细胞识别和攻击肿瘤细胞,但也可能引起机体对自身抗原发生免疫反应而导致组织损伤^[2]。ICI用于抗肿瘤治疗可显著提高患者的生存率,延缓癌症进展。但其药品不良反应(ADR)可涉及机体的任何系统/器官(主要为明显的炎症及严重的自身免疫相关损伤),其中消化道、皮肤、肝脏、内分泌系统和肺部毒性较多。故在用药期间应高度怀疑患者的ADR与治疗相关^[3]。阿替利珠单抗和度伐利尤单抗均属PD-L1抑制剂,分别于2016年和2017年由美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,并于2020年和2019年在我国上市,可用于治疗尿路上皮癌、非小细胞肺癌和广泛性小细胞肺癌^[4-6]。两药上市时间均较短,报道的ADR均较少^[7-9],且缺乏二者基于真实世界ADR信号挖掘的对比。鉴于此,本研究中对阿替利珠单抗和度伐利尤单抗的ADR信号进行挖掘,并分析了二者药品说明书中尚未提及和信号强度差异较大的ADR,旨在为其临床安全使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

于OpenVigil 2.1平台提取FDA不良事件报告系统(FAERS)2016年1月1日至2023年9月30日有关阿替利珠单抗和度伐利尤单抗的药品不良事件(ADE)报告。以“Atezolizumab”“Durvalumab”为主题词进行提取,去除重复、非药物及不完整的报告。采用《监管活动医学词典》(MedDRA 24.0)对首选语(PT)进行系统器官分类(SOC)匹配^[10]。

1.2 信号分析

采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法

进行信号挖掘和分析。根据比例失衡法四格表(见表1)和PT对应的报告例数计算相应的*ROR*值、*PRR*值、 χ^2 值和95%置信区间(*CI*)下限(见表2),统计信号数。*ROR*值、*PRR*值越大,提示ADR信号越强,即目标药物与目标ADR相关性越强。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality method			
药品类别	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	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>

表2 ROR法和PRR法的公式及阈值

Tab. 2 Formulas and thresholds of ROR and PRR methods		
方法	公式	阈值
ROR法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$ 且 <i>ROR</i> 的
	$95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	95% <i>CI</i> 下限 > 1, 则判定产生 1 个信号
PRR法	$PRR = \frac{a/(a+c)}{c/(c+d)}$	$a \geq 3$ 、 $PRR \geq 2$ 且
	$\chi^2 = \frac{(a+b+c+d)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$\chi^2 \geq 4$, 则判定产生 1 个信号

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况

共获得ADE报告19 835份(涉及患者19 835例),其中阿替利珠单抗13 420份(涉及患者13 420例),度伐利尤单抗6 415份(涉及患者6 415例)。2种药物ADE报告涉及患者性别均为男性多于女性;年龄均以65岁及以上最多;上报人群均主要为医师;上报国家均主要为日本和美国。详见表3。

2.2 ADR 信号及其强度

共获得阿替利珠单抗ADR信号814个,度伐利尤单抗315个。二者系统/器官主要ADR信号检测结果见表4。结果显示,2种药物信号较强的ADR不完全相同,

表3 阿替利珠单抗和度伐利尤单抗ADE报告基本情况[例(%)]

Tab. 3 Basic information of ADE reports associated with atezolizumab and durvalumab [case (%)]			
项目		阿替利珠单抗	度伐利尤单抗
性别	男	6 938(51. 70)	3 766(58. 71)
	女	4 997(37. 24)	1 853(28. 86)
	未知	1 485(11. 07)	796(12. 41)
年龄	0~17岁	14(0. 10)	2(0. 03)
	18~64岁	4 328(32. 25)	1 780(27. 75)
	≥65岁	5 232(38. 99)	2 793(43. 54)
	未知	3 846(28. 66)	1 840(28. 68)
报告人群	医师	10 783(80. 35)	3 937(61. 37)
	消费者	937(6. 98)	727(11. 33)
	药师	659(4. 91)	240(3. 74)
	其他医务人员	314(2. 34)	144(2. 24)
	律师	3(0. 02)	
	其他	724(5. 39)	1 367(21. 31)
报告国家	日本	3 409(25. 40)	1 740(27. 12)
	美国	3 365(25. 07)	1 553(24. 41)
	法国	912(6. 80)	409(6. 38)
	中国	598(4. 46)	532(8. 29)
	德国	570(4. 23)	155(2. 42)
	西班牙	452(3. 37)	96(1. 50)
	其他	4 114(30. 66)	1 930(30. 09)

且均有49个ADR未在其药品说明书中提及。

2.3 ADR信号重叠情况

阿替利珠单抗与度伐利尤单抗共192个重叠信号。其中,胃肠系统疾病21个,呼吸系统、胸及纵隔疾病21个,各类检查18个,皮肤及皮下组织类疾病18个。详见表5。

2.4 2种药物重叠ADR信号强度差异

阿替利珠单抗仅周围感觉神经病的信号强度远大于度伐利尤单抗(*ROR*值相差接近5倍);度伐利尤单抗放射性肺炎、胆道感染、美国东部肿瘤协作组体能状态下降、浅表血栓性静脉炎4个ADR信号的强度均远大于阿替利珠单抗(*ROR*值相差5~77倍),且损害多集中于炎症。详见表6。

3 讨论

免疫相关不良反应(irAE)是由免疫系统的非特异性激活引起的离散性毒性,几乎可影响任何系统/器官。ICI单药治疗引起的irAE发生率高达90%^[11]。度伐利尤单抗和阿替利珠单抗是使用广泛的PD-L1抑制剂。本研究中,阿替利珠单抗信号较强的ADR有放射性肺炎、输液反应、水肿、心包炎、心肌炎、食管静脉曲张出血、内分泌毒性等,度伐利尤单抗有放射性肺炎、肺炎、心肌炎、免疫性肝炎、甲状腺炎等,均与对应药品说明书中收录的ADR基本一致。值得注意的是,放射性肺

表4 阿替利珠单抗和度伐利尤单抗主要ADR信号检测结果

Tab. 4 Main ADR signals of atezolizumab and durvalumab								
SOC	阿替利珠单抗				度伐利尤单抗			
	PT	报告数(份)	<i>ROR</i> (95%CI)	<i>PRR</i> (χ^2 值)	PT	报告数(份)	<i>ROR</i> (95%CI)	<i>PRR</i> (χ^2 值)
各类损伤、中毒及手术并发症	放射性肺炎	36	25.33(18.127,35.396)	25.268(778.721)	放射性肺炎	397	1 963.403(1 704.264,2 261.945)	1 777.733(357 724.16)
	输液反应	95	4.768(3.894,5.839)	4.743(274.876)				
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	肿瘤进展过度*	17	141.887(83.167,242.066)	141.719(1 772.817)	恶性胸腔积液*	6	26.581(11.866,59.542)	26.545(121.299)
	肿瘤破裂*	21	62.272(39.632,97.845)	62.181(1 079.724)	肿瘤假性进展*	6	22.071(9.863,49.392)	22.041(99.204)
	肿瘤出血*	74	45.132(35.585,57.241)	44.903(2 893.252)	肉状瘤病*	3	4.129(1.329,12.823)	4.127(4.314)
	肿瘤坏死*	23	37.941(24.853,57.921)	37.881(737.797)				
	肿瘤伴随综合征*	5	18.563(7.611,45.275)	18.557(64.199)				
	喉部出血*	3	43.944(13.548,142.54)	43.935(80.044)	口咽肿胀*	6	162.621(70.538,374.914)	162.39(742.194)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	支气管痰*	4	38.036(13.799,104.844)	38.026(102.32)	肺坏死*	4	102.342(37.375,280.236)	102.246(290.01)
	囊性肺病*	4	33.876(104.844,93.037)	33.867(91.09)	支气管痰*	3	95.262(29.836,304.152)	95.194(183.805)
	肺炎	294	21.075(18.735,23.706)	20.66(5 284.758)	支气管胸膜瘘*	3	57.554(18.232,181.684)	57.513(111.367)
	气管出血*	3	19.589(6.19,61.991)	19.586(34.675)	肺炎	215	53.484(46.542,61.461)	50.795(10 175.339)
全身性疾病及给药部位各反应	疾病进展*	867	12.353(11.525,13.24)	11.661(8 306.434)	局部水肿*	5	8.498(3.528,20.469)	8.489(25.85)
	心源性死亡*	4	6.926(2.583,18.573)	6.925(14.59)	猝死	6	4.608(2.067,10.273)	4.603(13.479)
	全身炎性反应综合征*	8	4.198(2.093,8.419)	4.196(16.283)				
	恶性心包炎	3	32.519(10.142,104.271)	32.512(59.224)	心肌炎	59	29.16(22.507,37.779)	28.764(1 530.337)
心脏器官疾病	心肌炎	152	22.61(19.199,26.603)	22.369(2 960.852)	应激性心肌病*	11	9.87(5.453,17.864)	9.847(78.404)
	心肌梗死	18	6.152(3.865,9.794)	6.146(71.688)	心肌梗死*	5	5.757(2.392,13.858)	5.751(15.116)
	脑病*	66	5.153(4.042,6.57)	5.134(213.746)	急性冠状动脉综合征*	6	5.409(2.426,12.06)	5.402(17.299)
	全身免疫激活	6	1 084.189(271.12,4 335.595)	1 083.732(1 816.999)	免疫性肝炎	28	101.318(69.176,148.394)	100.648(2 525.687)

续表4 阿替利珠单抗和度伐利尤单抗主要ADR信号检测结果
Continued Tab. 4 Main ADR signals of atezolizumab and durvalumab

SOC	阿替利珠单抗				度伐利尤单抗			
	PT	报告数(份)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)	PT	报告数(份)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)
感染及侵袭性疾病	自身免疫性内分泌紊乱 [*]	3	203.242(53.913,766.188)	203.2(304.027)	免疫介导的肺部疾病	23	80(52.641,121.579)	79.567(1635.984)
	免疫介导的神经系统疾病	5	142.646(53.255,382.087)	142.596(449.918)	自身免疫性肾炎	3	58.16(18.42,183.63)	58.119(112.553)
	自身免疫性心肌炎 [*]	8	61.089(29.406,126.91)	61.055(372.37)	免疫介导的心肌炎 [*]	11	53.981(29.616,98.39)	53.842(504.101)
	免疫介导的脑炎	13	59.751(33.689,105.973)	59.697(623.904)	自身免疫性肌炎 [*]	3	41.542(13.224,130.505)	41.513(79.743)
	假单胞菌支气管炎 [*]	3	135.495(38.231,480.206)	135.467(221.631)	胆道感染 [*]	28	343.556(229.275,514.801)	341.271(7729.231)
	感染性静脉炎 [*]	3	90.33(26.605,306.695)	90.311(156.895)	感染性胆管炎 [*]	7	161.304(74.452,349.474)	161.037(881.791)
	获得性包虫病 [*]	4	48.179(17.325,133.979)	48.166(129.045)	感染性小肠结肠炎 [*]	10	105.416(55.697,199.518)	105.167(879.915)
	脓毒性脑病 [*]	3	42.788(13.206,138.628)	42.779(77.974)	巨细胞病毒性肠炎 [*]	3	51.159(16.237,161.184)	51.123(98.799)
	感染性小肠结肠炎 [*]	13	40.992(23.321,72.051)	40.955(434.654)	感染性胸腔积液	9	30.455(15.75,58.89)	30.392(223.588)
	食管静脉曲张出血	71	69.662(54.384,89.233)	69.32(4178.38)	放射性食管炎 [*]	7	133.034(61.74,286.655)	132.814(735.544)
胃肠道系统疾病	食管静脉曲张	43	30.349(22.313,41.278)	30.26(1124.779)	缺血性结肠炎 [*]	4	16.823(6.283,45.045)	16.808(44.302)
	胃肠道吻合口瘘 [*]	3	25.405(7.981,80.874)	25.4(45.849)	大肠炎 [*]	72	12.768(10.106,16.131)	12.566(750.879)
	门脉高压性胃病 [*]	5	19.928(8.162,48.657)	19.922(69.354)	小肠穿孔 [*]	3	11.73(3.768,36.517)	11.722(19.55)
	皮肤及皮下组织	3	325.188(77.706,1360.87)	325.12(419.903)	白癜风 [*]	8	19.434(9.677,39.027)	19.398(120.54)
	类疾病	5	96.795(37.37,250.718)	96.762(324.783)	银屑病性皮炎 [*]	6	18.368(8.214,41.072)	18.343(80.997)
内分泌系统疾病	皮肤念珠菌 [*]	14	75.935(43.395,132.876)	75.861(842.646)	类天疱疮	23	16.074(10.651,24.259)	15.992(305.868)
	硬皮病样反应 [*]	6	47.138(20.464,108.579)	47.119(208.48)	苔藓样角化病 [*]	5	15.202(6.301,36.675)	15.185(52.394)
	阴囊性红斑 [*]	4	45.168(16.285,125.278)	45.156(121.207)	亚急性皮肤红斑狼疮 [*]	5	10.662(4.424,25.695)	10.651(34.405)
	内分泌紊乱性	6	130.102(53.364,317.19)	130.048(519.749)	静息性甲状腺炎 [*]	5	191.938(76.372,482.38)	191.711(694.974)
	淋巴性细胞性垂体炎	9	49.794(25.154,98.57)	49.763(350.409)	促肾上腺皮质激素缺乏症 [*]	8	41.787(20.721,84.269)	41.709(272.282)
肝胆系统疾病	促肾上腺皮质激素缺乏症	25	40.387(26.892,60.652)	40.317(855.928)	甲状腺炎	14	23.266(13.722,39.448)	23.192(272.109)
	垂体机能减退 [*]	43	36.976(27.138,50.381)	36.664(7475.931)	甲状腺机能减退	68	14.944(11.749,19.009)	14.718(849.939)
	肝癌破裂 [*]	16	115.727(67.44,198.587)	115.598(1404.998)	胆管狭窄 [*]	6	43.027(19.141,96.723)	42.967(201.058)
	肝破裂 [*]	8	81.837(38.905,172.144)	81.791(486.606)	胆管炎 [*]	16	17.718(10.819,29.016)	17.654(232.801)
	慢性乙型肝炎	6	63.775(27.365,148.629)	63.749(277.719)	硬化性胆管炎 [*]	7	16.251(7.717,34.221)	16.225(84.618)
血管与淋巴管类疾病	肝肺综合征 [*]	3	49.271(15.109,160.673)	49.261(89.479)	胆道阻塞 [*]	5	11.086(4.626,718)	11.074(36.081)
	免疫性肝炎	42	45.832(33.436,62.824)	45.7(1652.545)	胆汁淤积性肝损伤 [*]	4	9.657(3.613,25.808)	9.648(22.841)
	门静脉阻塞 [*]	3	270.99(67.766,1083.67)	270.933(372.694)	上腔静脉综合征 [*]	5	49.799(20.475,121.125)	49.741(187.467)
	静脉曲张破裂	24	164.894(104.394,260.455)	164.618(2869.171)	移动性血栓性静脉炎 [*]	3	26.062(8.335,81.488)	26.044(48.674)
	肿瘤阻塞 [*]	7	51.282(23.62,111.339)	51.258(270.813)	浅表血栓性静脉炎 [*]	6	24.905(11.122,55.767)	24.871(113.097)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肠系膜血管血栓形成 [*]	3	28.525(8.932,91.095)	28.519(51.755)	骨髓抑制	84	15.441(12.43,19.181)	15.152(1088.693)
	噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 [*]	63	11.157(8.689,14.326)	11.112(558.448)	全血细胞减少	5	15.102(6.26,36.433)	15.085(51.999)
	盆底肌无力 [*]	5	104.241(40.023,271.501)	104.205(346.311)	肌炎	36	30.689(22.046,42.72)	30.434(979.66)
	肌无力综合征	11	29.097(15.86,53.383)	29.076(256.966)	皮肤炎 [*]	4	9.007(3.371,24.068)	9(20.902)
	自身免疫性关节炎 [*]	3	25.808(8.104,82.192)	25.803(46.616)	多发性关节炎 [*]	6	7.288(3.267,16.258)	7.279(26.421)
代谢及营养类疾病	原发性甲状腺功能亢进症	3	108.396(31.377,374.47)	108.373(183.867)	1型糖尿病	12	12.398(7.022,21.891)	12.366(113.508)
	暴发性1型糖尿病 [*]	28	31.802(21.716,46.571)	31.741(758.728)	消瘦	3	10.728(3.447,33.386)	10.721(17.51)
	高淀粉酶血症	8	29.505(14.481,60.119)	29.489(182.633)	低白蛋白血症	7	7.707(3.666,16.202)	7.696(34.221)
	1型糖尿病	81	25.703(20.556,32.139)	25.563(1802.619)	酮症酸中毒	8	4.704(2.349,9.42)	4.696(19.681)
	抗红细胞抗体阳性 [*]	3	325.188(77.706,1360.87)	325.12(419.903)	美国东部肿瘤协作组体能状态下降 [*]	9	40.386(20.85,78.227)	40.301(300.176)
各类检查	尿隐血	7	291.917(116.45,731.78)	291.774(1135.937)	中性粒细胞计数降低	146	22.395(18.969,26.44)	21.65(2826.46)
	α_1 甲胎蛋白降低 [*]	3	162.594(44.742,590.867)	162.56(256.49)	肌钙蛋白升高	11	10.564(5.836,19.122)	10.539(85.198)
	副肿瘤性神经综合征 [*]	12	216.928(111.041,423.79)	216.746(1689.581)	恶性多发性神经病 [*]	3	230.217(69.296,764.83)	230.053(421.5)
	自身免疫性脑病	3	50.81(15.557,165.949)	50.8(92.175)	边缘叶脑炎 [*]	6	59.452(26.354,134.116)	59.368(279.383)

续表 4 阿替利珠单抗和度伐利尤单抗主要 ADR 信号检测结果
Continued Tab. 4 Main ADR signals of atezolizumab and durvalumab

SOC	阿替利珠单抗				度伐利尤单抗			
	PT	报告数(份)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)	PT	报告数(份)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)
肾脏及泌尿系统疾病	边缘叶脑炎*	13	39.388(22.426,69.18)	39.353(417.919)	横断性脊髓炎*	10	50.403(26.872,94.537)	50.285(423.445)
	免疫介导的神经病	3	36.953(11.473,119.022)	36.945(67.401)	马尾综合征*	5	49.799(20.475,121.125)	49.741(187.467)
	肾上腺炎	3	67.747(20.398,225.011)	67.733(120.936)	膀胱肿块*	3	41.542(13.224,130.505)	41.513(79.743)
	膀胱感觉丧失	5	64.53(25.527,163.126)	64.508(225.398)	肾绞痛*	5	17.993(7.453,43.437)	17.973(63.445)
	系膜增生性肾小球肾炎*	3	37.812(11.729,121.896)	37.805(68.971)				
眼器官疾病	黄斑增厚*	3	62.536(18.926,206.637)	62.523(112.258)	弥漫性视网膜黑色素细胞增生*	4	1052.673(308.037,3597.362)	1051.671(2044.795)
	视网膜炎*	49	34.464(25.808,46.022)	34.349(1460.836)	眼球干燥症*	3	31.04(9.912,97.201)	31.018(58.717)
	浆液性视网膜脱离*	8	11.659(5.786,23.492)	11.653(66.184)	眼睑下垂*	12	8.034(4.553,14.175)	8.013(66.543)
	眼部毒性	4	7.108(2.65,19.064)	7.106(15.119)	眼色素层炎*	15	6.188(3.724,10.282)	6.169(59.732)
	脉络膜渗漏*	3	5.331(1.71,16.623)	5.33(6.596)				
各种先天性家族性遗传性疾病					发育不全*	4	13.495(5.044,36.102)	13.483(34.333)
生殖系统及乳腺疾病	睾丸炎*	4	8.371(3.118,22.475)	8.369(18.805)				
	女性生殖道炎*	3	5.245(1.682,16.353)	5.244(6.429)				

注: *为药品说明书中未收录的 ADR。
Note: * refers to the ADR not mentioned in the drug instructions.

表 5 阿替利珠单抗和度伐利尤单抗的重叠 ADR 信号
Tab. 5 Overlapping ADR signals of atezolizumab and durvalumab

SOC	PT	信号数(个)
胃肠道系统疾病	腹痛、小肠穿孔、直肠炎、小肠炎、肠穿孔、胃肠道毒性、食管炎、小肠梗阻、胃溃疡、胃炎、大肠穿孔、上消化道出血、吐血、小肠结肠炎、胰腺炎、大肠炎、缺血性结肠炎、肠胃炎、肠梗阻、吞咽困难、胃肠出血	21
呼吸系统、胸及纵隔疾病	肺炎、支气管炎、肺浸润、肺泡出血、肋膜炎、肺出血、呃逆、肺纤维化、急性呼吸衰竭、气胸、肺毒性、咯血、呼吸衰竭、肺病、肺栓塞、胸腔积液、间质性肺病、肺不张、呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征、肺水肿	21
各类检查	中性粒细胞计数升高、白细胞减少症、东部肿瘤协作组体能状态下降、肌钙蛋白升高、脂肪酶增加、射血分数降低、 γ -谷氨酰转氨酶升高、血肌酐升高、血碱性磷酸酶升高、血胆红素升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、白细胞计数降低、血小板计数降低、中性粒细胞计数降低、肝功能检测结果升高、肝酶升高、嗜酸性粒细胞增多	18
皮肤及皮下组织类疾病	银屑病、紫癜、苔藓样角化病、皮肤反应、急性性皮肤红斑狼疮、大疱性皮炎、白癜风、类天疱疮、药疹、史蒂文斯-约翰逊综合征、皮肤毒性、皮炎、多形红斑、皮肤疾病、皮肤色素沉着、皮肤感染、中毒性表皮坏死松解症、斑丘疹	18
血管与淋巴管类疾病	浅表血栓性静脉炎、肢体静脉血栓形成、移动性血栓性静脉炎、脉管炎、溶血性贫血、血栓性微血管病、血液毒性、弥散性血管内凝血、全血细胞减少、噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症、骨髓抑制、血小板减少、嗜中性粒细胞减少症、贫血、白细胞增多、骨髓衰竭、深部静脉血栓形成	17
免疫系统疾病	自身免疫性肾炎、免疫介导的甲状腺功能减退、免疫介导性皮炎、免疫介导的心肌炎、免疫介导不良反应、免疫介导的肝疾病、自身免疫性疾病、免疫系统疾病、免疫性血小板减少症、自身免疫性肝炎、免疫介导的小肠结肠炎、免疫介导肌炎、风湿病、自身免疫性溶血性贫血	14
心脏器官疾病	完全性房室阻滞、左心室功能紊乱、心肌梗死、心脏毒性、心脏病、脑病、心室颤动、心肌炎、应激性心肌病、心包炎、心包积液、心力衰竭	12
肝胆系统疾病	胆道阻塞、硬化性胆管炎、高转氨酶血症、黄疸病、药物性肝损伤、胆管炎、肝功能衰竭、肝炎、肝脏疾病、腹水、肝功能异常、胆汁淤积	12
感染及侵袭类疾病	乙型肝炎复发、感染性胸腔积液、感染性小肠结肠炎、新型冠状病毒肺炎、脑膜炎、中性粒细胞减少性脓毒症、脓毒症、曲霉菌感染、支气管肺曲霉病、胆道感染	10
代谢及营养类疾病	脱水、电解质失衡、高钙血症、糖尿病酮症酸中毒、肿瘤溶解综合征、1 型糖尿病、低钠血症、食欲下降、糖尿病、低白蛋白血症	10
各类神经系统疾病	脑膜炎、格林-巴利综合征、神经系统失常、意识改变状态、脑梗死、肝性脑病、周围神经病变、脑水肿、自主神经病	9
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肌病、多发性关节炎、重症肌无力、肌炎、强直性脊柱炎、关节炎、肌肉无力、多肌炎	8
全身性疾病及给药部位各种反应	水肿、全身性水肿、多器官功能障碍综合征、黏膜炎症、死亡、局部水肿	6
肾脏及泌尿系统疾病	肾盂肾炎、小管间质性肾炎、肾脏疾病、肾绞痛、毒性肾病	5
眼器官疾病	眼睑下垂、视神经炎、眼色素层炎	3
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	肿瘤假性进展、肿瘤进展过度、肿瘤进展	3
内分泌系统疾病	内分泌紊乱、内分泌毒性、肾上腺疾病	3
各类损伤、中毒及手术并发症	放射性肺炎、输液反应	2

表6 阿替利珠单抗和度伐利尤单抗强度差异较大的ADR信号
Tab. 6 ADR signals with large differences in intensity between atezolizumab and durvalumab

PT	阿替利珠单抗		度伐利尤单抗	
	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)	ROR(95%CI)	PRR(χ^2 值)
周围感觉神经病	29.579(23.431,37.338)	29.428(1926.991)	5.074(1.901,13.544)	5.070(9.29)
放射性肺炎	25.330(18.127,35.396)	25.268(778.721)	1963.403(1704.264,2261.945)	1777.733(357724.16)
胆道感染	25.364(12.48,51.548)	25.350(156.214)	343.556(229.275,514.801)	341.271(7729.231)
美国东部肿瘤协作组体能状态下降	6.530(2.703,15.775)	6.529(17.982)	40.386(20.85,78.227)	40.301(300.176)
浅表血栓性静脉炎	3.637(1.168,11.322)	3.637(3.375)	24.905(11.122,55.767)	24.871(113.097)

炎在2种药物中的信号强度均较高。研究表明,接受同步放射治疗和化学药物治疗(CCRT)和度伐利尤单抗/阿替利珠单抗治疗的放射性肺炎的发生率高于仅接受CCRT^[12-13],与PD-1/PD-L1抑制剂治疗可能会诱发由淋巴细胞、细胞因子和蛋白质介导的炎性反应有关^[14]。MAYAHARA等^[15]的研究表明,肺纤维化溃疡和放射治疗剂量超过40 Gy(V40)的肺照射百分比是局部晚期非小细胞癌患者在接受CCRT后,使用度伐利尤单抗出现症状性放射性肺炎的重要预测因素。故在制订放射治疗及化学药物治疗后ICI巩固治疗方案时,应把握肺照射百分比,警惕发生放射性肺炎,特别是对于亚临床肺纤维化患者,应谨慎使用度伐利尤单抗。

阿替利珠单抗引起的喉部出血、自身免疫性心肌炎、假单胞菌支气管炎、反应性穿孔性胶原疾病、门静脉栓塞、盆底肌无力、副肿瘤性神经综合征、暴发性1型糖尿病、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)、视网膜炎等的ADR信号较强,且均未收录于其药品说明书中。其中,暴发性1型糖尿病、HLH和视网膜炎信号强度较大,报告例数亦较多。1型糖尿病是罕见的irAE,爆发性1型糖尿病是该疾病的亚型,与典型的1型糖尿病相比,病情进展迅速,酮症酸中毒程度重,预后差。ICI相关糖尿病的高血糖发作迅速,且内源性胰岛素缺乏进展迅速,若及时发现和进行胰岛素治疗,糖尿病酮症酸中毒风险高^[16]。LANZOLLA等^[17]指出,接受阿替利珠单抗治疗时出现1型糖尿病的患者,病症表现迅速,且与阿替利珠单抗的剂量无关。多数患者在开始治疗后1周至12个月内就出现糖尿病酮症酸中毒^[18],故在使用阿替利珠单抗时需注意监测血糖,尤其警惕有糖尿病基础疾病的患者出现酮症酸中毒。HLH为罕见且致命的综合征及不受控制的过度炎性反应,可引发炎性连锁反应,可能迅速恶化,在积极治疗的情况下仍有23%的患者死亡,故早期诊断非常重要^[19]。2例使用阿替利珠单抗后出现HLH的患者中,有1例予泼尼松龙治疗后好转^[20],另1例尽管予积极治疗仍于就诊1周后死亡^[21],提示在使用阿替利珠单

抗时应注意识别患者有无出现HLH,并及时积极治疗。

度伐利尤单抗引起的口咽肿胀、支气管痿、免疫介导的心肌炎、胆道感染、感染性胆管炎、放射性食管炎、静息性甲状腺炎等的ADR信号较强,且尚未收录于其药品说明书中。其中,胆道感染和感染性胆管炎信号强度大且发生例数较多,提示临床在使用度伐利尤单抗时应警惕胆道相关感染;支气管痿虽例数不多,但ADR信号强度较大,且易诱发重症感染导致严重后果。有研究显示,患者进行CCRT后使用度伐利尤单抗巩固治疗发生支气管痿,分别采取姑息性治疗、挽救性右肺上叶切除术及积极抗菌药物治疗后效果均不佳,最终死于铜绿假单胞菌感染^[22-24],提示在CCRT后使用度伐利尤单抗应警惕放射相关ADR,并及时采取有效的干预措施。上述结果提示,临床在使用阿替利珠单抗和度伐利尤单抗时应密切关注患者有无发生上述ADR,及时识别并处理,以降低该类药物发生ADR的风险。

本研究中,阿替利珠单抗和度伐利尤单抗在各类检查、感染及侵染类疾病、各类神经系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病等18个系统/器官中共有重叠信号192个,可能与ICI类药物的药理毒理作用有关。但2种药物的ADR信号也有区别。1)阿替利珠单抗周围感觉神经病信号强度远大于度伐利尤单抗,提示对于使用阿替利珠单抗且同时使用紫杉醇类、长春碱类药物的患者,临床需特别关注其周围神经病的发生情况。2)度伐利尤单抗放射性肺炎、胆道感染、美国东部肿瘤协作组体能状态下降及浅表血栓性静脉炎的ADR信号强度远大于阿替利珠单抗,且度伐利尤单抗放射性食管炎的ADR信号强度也较大,而阿替利珠单抗未提取出该信号,提示临床若使用度伐利尤单抗联合放射治疗,需警惕患者有无出现放射性相关炎症。

本研究存在一定的局限性。如并非所有发生ADR患者的相关信息均被呈报给该系统,故挖掘的ADR信号可能不完全;由于使用度伐利尤单抗和阿替利珠单抗的患者人数未知,故无法获得ADR的发生率,虽通过ROR法及PRR法计算后表明药物与ADR有关联,但其

为统计学上的关联性,并非代表该药物与ADR有生物学意义上的因果联系^[25],其关联性还需通过临床研究进一步观察。

综上所述,临床在使用度伐利尤单抗和阿替利珠单抗时,应重点关注药品说明书中未提及但信号较强且易导致严重后果的ADR,以促进临床合理、安全用药。

参考文献

- [1] DARVIN P, TOOR SM, NAIR VS, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12): 1–11.
- [2] DINE J, GORDON R, SHAMES Y, et al. Immune checkpoint inhibitors: An innovation in immunotherapy for the treatment and management of patients with cancer[J]. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2017, 4(2): 127–135.
- [3] SCHNEIDER BJ, NAIDOO J, SANTOMASSO BD, et al. Management of immune – related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073–4126.
- [4] ABIDOYE O, KIM N, FOMBI J. An Interesting Case Report of Myasthenia Gravis Exacerbation Induced by Durvalumab[J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e26985.
- [5] PANTAROTTO M, BARATA R, COELHO R, et al. The Meaning of Lymphadenopathies During Adjuvant Durvalumab After Chemoradiotherapy for Lung Cancer: Thinking Beyond Disease Progression[J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e26729.
- [6] 罗继杭, 杨 泽, 韦翔耀, 等. 阿特珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(7): 655–659.
- [7] 张 砾, 邵佳康, 闫文姬, 等. PD – L1 抑制剂治疗小细胞肺癌的有效性和安全性分析[J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43(5): 524–530.
- [8] 姜 坤, 付远春, 徐 虹, 等. 度伐利尤单抗致不良反应的文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(1): 30–33.
- [9] 李长龙, 舒家华, 李国兴, 等. 4 个进口 PD – L1 / PD – L1 抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J]. *中国药房*, 2022, 33(7): 873–878.
- [10] WEISS – SMITH S, DESHPANDE G, CHUNG S, et al. The FDA drug safety surveillance program: adverse event reporting trends[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(6): 591–593.
- [11] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95.
- [12] SHAVERDIAN N, THOR M, SHEPHERD AF, et al. Radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with chemoradiation plus durvalumab[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(13): 4622–4631.
- [13] LIN SH, LIN Y, YAO L, et al. Phase II Trial of Concurrent Atezolizumab With Chemoradiation for Unresectable NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2): 248–257.
- [14] TENG F, LI M, YU J. Radiation recall pneumonitis induced by PD – L1 / PD – L1 blockades: mechanisms and therapeutic implications[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 275.
- [15] MAYAHARA H, UEHARA K, HARADA A, et al. Predicting factors of symptomatic radiation pneumonitis induced by durvalumab following concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non – small cell lung cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 7.
- [16] TANG XD, JI TT, DONG JR, et al. Pathogenesis and Treatment of Cytokine Storm Induced by Infectious Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13009.
- [17] LANZOLLA G, COPPELLI A, COSOTTINI M, et al. Immune Checkpoint Blockade Anti – PD – L1 as a Trigger for Autoimmune Polyendocrine Syndrome [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(2): 496–503.
- [18] GIOTRA M, HANSEN A, FAROOKI A, et al. The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2018, 2(3): pky021.
- [19] KUROZUMI A, TAKAHASHI H, WATANABE T, et al. Two cases of lung cancer with hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(10): 1625–1628.
- [20] ENDO Y, INOUE Y, KARAYAMA M, et al. Marked, Lasting Disease Regression and Concomitantly Induced Autoimmune Hemolytic Anemia and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Patient With Lung Adenocarcinoma and Autoantibodies Receiving Atezolizumab Plus Chemotherapy: A Case Report[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 3(1): 100263.
- [21] RUBIO – PEREZ J, RODRÍGUEZ – PEREZ ÁR, DÍAZ – BLÁZQUEZ M, et al. Treatment – related hemophagocytic lymphohistiocytosis due to atezolizumab: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2022, 16(1): 365.
- [22] TADA M, UEHARA H, OHYU T, et al. Salvage Surgery for Bronchopleural Fistula Due to Durvalumab and Chemoradiation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 114(3): e185–e187.
- [23] DARWIN A, ROSE T, TANDON A, et al. Development of Bronchopleural Fistula After Durvalumab Consolidation for Stage III Non – Small – Cell Lung Cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(1): e18–e24.
- [24] SUMI T, IKEDA T, KURE K, et al. Bronchomediastinal Fistula During Durvalumab Therapy After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): 1860–1861.
- [25] 张晓兰, 夏 佳. 浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理 [J]. *药物流行病学杂志*, 2012, 21(2): 90–94.

(收稿日期: 2023 – 04 – 26; 修回日期: 2023 – 10 – 26)