

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)20-0030-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.007



厦门地区信迪利单抗注射液药品不良反应报告分析*

苏智阳¹, 卢艳钦², 赵敏³, 曹畅^{2Δ}

(1. 福建省厦门市食品药品审评认证与不良反应监测中心, 福建 厦门 361000; 2. 复旦大学附属中山医院 厦门医院, 福建 厦门 361015; 3. 厦门大学附属第一医院, 福建 厦门 361000)

摘要:目的 为临床合理使用信迪利单抗提供参考。方法 收集2021年1月至2023年12月厦门市医疗机构上报至国家药品不良反应(ADR)监测系统数据库的信迪利单抗注射液ADR报告,统计患者的基本情况、用药情况、ADR累及系统和临床表现、转归等,应用帕累托图分析ADR发生特点。结果 涉及186例患者,其中男142例(76.34%),女44例(23.66%)。共发生信迪利单抗ADR 210例次,其中严重ADR 110例次(52.38%);帕累托图显示,该类ADR主要分布在50岁以上年龄段,瘤种主要为肺癌及胃癌,主要来自信迪利单抗联合化疗人群,发生ADR的用药周期跨度大(0~276 d)、第1周期(1~21 d)内出现ADR的频率最高(68.10%),ADR主要累及血液系统、消化系统、皮肤系统,多数ADR临床转归为好转或痊愈(80.96%)。结论 信迪利单抗ADR多发生在50岁以上男性患者,用药第1周期即可出现,可累及多个系统/器官(尤其是血液、消化和皮肤系统),临床应用时需注意早期发现、及时干预。

关键词:信迪利单抗;药品不良反应;免疫检查点抑制剂;帕累托图

Adverse Drug Reaction Reports of Sintilimab Injection in Xiamen

SU Zhiyang¹, LU Yanqin², ZHAO Min³, CAO Chang²

(1. Center for Food and Drug Evaluation & Certification and ADR Monitoring of Xiamen, Xiamen, Fujian, China 361000; 2. Zhongshan Hospital, Fudan University < Xiamen Branch >, Xiamen, Fujian, China 361015; 3. The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian, China 361000)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of sintilimab in clinical practice. **Methods** The adverse drug reaction (ADR) reports of Sintilimab Injection reported by medical institutions in Xiamen to the National Adverse Drug Reaction Monitoring System from January 2021 to December 2023 were collected, the patients' basic information, medication history, systems and clinical manifestations affected by ADRs and outcomes were obtained, and the characteristics of ADR occurrence were analyzed by the Pareto chart. **Results** A total of 186 patients were involved, including 142 males (76.34%) and 44 females (23.66%). There were 210 case times of ADRs induced by sintilimab, including 110 case times of serious ADRs (52.38%). Pareto chart showed that the ADRs mainly involved the population over 50 years, the tumors of lung cancer and gastric cancer, and the patients receiving sintilimab combined with chemotherapy; the span of medication cycles involving ADRs was large (0 - 276 d), and the frequency of ADRs occurring in the first cycle (1 - 21 d) was the highest (68.10%); the ADRs mainly affected the blood system, digestive system and skin system, and most ADR clinical outcomes were improvement or recovery (80.96%). **Conclusion** The ADRs induced by sintilimab occur more frequently in male patients over 50 years, they can occur in the first cycle of medication and can affect multiple systems / organs (especially the blood, digestive, skin systems). We need to pay attention to early detection and timely intervention of the ADRs when using sintilimab in clinical practice.

Key words: sintilimab; adverse drug reaction; immune checkpoint inhibitor; Pareto chart

肿瘤免疫治疗是继传统的手术、放射治疗、化学药物治疗(简称化疗)和分子靶向治疗外又一种重要的新型抗肿瘤手段。信迪利单抗注射液属靶向程序性死亡受体1(PD-1)的完全人源化免疫球蛋白G4(IgG4)型单克隆抗体,于2018年12月24日获国家药品监督管理局批准,用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤^[1]。并新获批准应用于非小细胞肺癌、肝细胞癌、食管鳞癌、胃及胃食管交界处腺癌的治疗。虽然其上市后报道的药品不良反应(ADR)较少,

但其安全性仍不容忽视。本研究中分析了厦门地区2021年至2023年上报的信迪利单抗注射液导致ADR情况,归纳总结该ADR的发生情况和临床特征,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

纳入标准^[2]:符合国家药品不良反应监测中心《药品不良反应报告和监测工作手册》^[3]标准;引发ADR的怀疑药物为信迪利单抗注射液;关联性评价结果为肯定、很可能或可能。

*基金项目:福建省自然科学基金[2021J05285]。

第一作者:苏智阳,男,大学本科,副主任药师,研究方向为药品安全监测评价,(电子信箱)958259933@qq.com。

Δ通信作者:曹畅,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)cao.chang@zsmhospital.com。

排除标准:疾病信息和治疗情况不明确;既往有相关不良反应史;报告对ADR表述不明确及重要内容缺项。

数据收集与分析:查询2021年1月至2023年12月厦门市医疗机构上报至国家药品不良反应监测系统数据库的信迪利单抗注射液ADR报告。提取并分析报告中患者性别、年龄、原患疾病、ADR发生时间、严重程度、ADR相关性评价、累及器官/系统及主要临床表现,并对预后转归情况进行追踪。采用诺氏(Naranjo's)评估量表^[4]对该药品与ADR相关性进行判定。用帕累托图分析,累计构成比在0~80%的为主要因素,80%~90%的为次要因素,90%~100%的为一般因素^[5]。

2 结果

2.1 患者基本情况

共收集到ADR报告210例次。其中,严重ADR 110例次(52.38%),一般ADR 100例次(47.61%)。涉及患者186例,其中男142例(76.34%),女44例(23.66%);年龄28~89岁,以>50岁者居多(157例,84.41%)。患者年龄、原患疾病、治疗方案详见图1A-C。

2.2 ADR累及系统/器官及临床表现

ADR主要为1-2级。主要累及血液系统、消化系统,主要临床表现分别为骨髓抑制和转氨酶升高。详见表1及图1D。

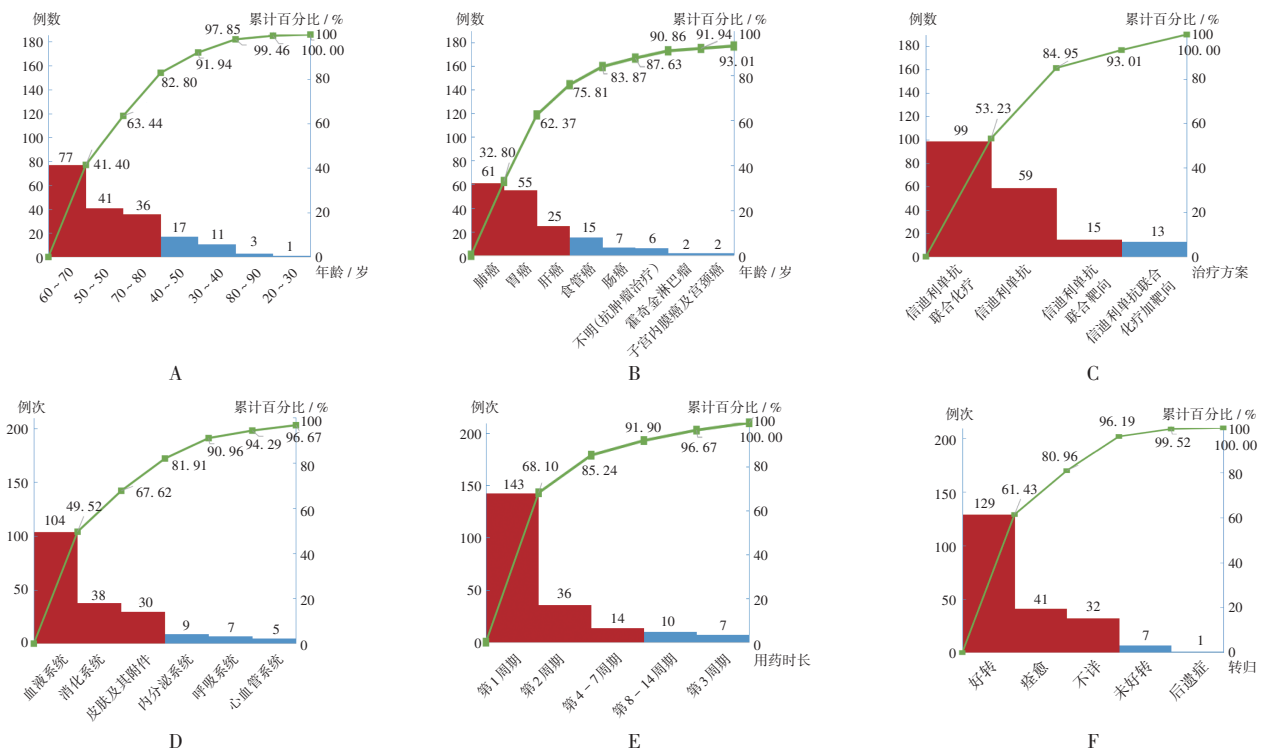
2.3 ADR发生时间

发生时间最短的为信迪利单抗(使用后数分钟内),

表1 信迪利单抗注射液药品不良反应累及系统/器官

Tab. 1 Systems / organs affected by ADRs of Sintilimab Injection

| 累及系统/器官 | 临床表现(例) | 平均用药时长(d) | 例次 | 占比(%) | 累计百分比(%) |
|---------|---|-----------|-----|-------|----------|
| 血液系统 | 骨髓抑制(67),血小板减少(18),白细胞减少(8),中性粒细胞减少(8),血红蛋白降低(2),全血细胞减少症(1) | 15.29 | 104 | 49.52 | 49.52 |
| 消化系统 | 转氨酶升高(11),恶心呕吐(6),肝功能异常(6),腹泻(5),腹痛(4),肠炎(2),肝细胞损害(1),胰腺炎(1),食欲减退(1),胃溃疡出血(1) | 36.97 | 38 | 18.10 | 67.62 |
| 皮肤及其附件 | 皮疹(15),皮炎(6),瘙痒(6),皮肤毛发变色(1),皮肤脱屑性红斑(1),黏膜溃疡(1) | 51.63 | 30 | 14.29 | 81.91 |
| 内分泌系统 | 1型糖尿病(2),甲状腺功能减退(2),甲状腺功能异常(1),糖尿病酮症酸中毒(1),甲状腺炎(1),高血糖症(1),肾上腺皮质功能低下(1) | 156.89 | 9 | 4.29 | 86.20 |
| 呼吸系统 | 肺部炎症(4),肺纤维化(1),间质性肺炎(1),咳嗽(1) | 24.86 | 7 | 3.33 | 89.42 |
| 心血管系统 | 心肌炎(3),心房扑动(2) | 23.40 | 5 | 2.38 | 91.80 |
| 泌尿系统 | 肾功能异常(2),尿路感染(1) | 24.67 | 3 | 1.43 | 93.23 |
| 神经系统 | 麻木(2) | 4.50 | 2 | 0.95 | 94.18 |
| 免疫系统 | 紫癜(1),关节炎(1) | 62.50 | 2 | 0.95 | 95.13 |
| 其他 | 发热/寒战(6),虚弱(2),过敏(1),输液(1) | 1.40 | 10 | 4.76 | 100.00 |



A. 年龄 B. 原患疾病 C. 治疗方案 D. 累及系统/器官 E. 用药时长 F. 转归

图1 不良反应的帕累托图分析

A. Ages B. Primary diseases C. Treatment regimens D. Affected systems / organs E. Duration of medication F. Outcomes

Fig. 1 Pareto chart of ADRs

主要为输液反应、皮疹、过敏反应,最长为用药276 d后,为1例免疫相关性肠炎。详见图1 E(以21 d为1周期)。

2.4 ADR 程度及转归

信迪利单抗注射液引起的 ADR 多能好转/痊愈(170例,80.96%)。截至各案例的上报时间,仍有39例未好转(包括转归不详的病例);仅1例留有后遗症,为胃腺癌术后肝转移病例,既往无糖尿病病史,使用信迪利单抗注射液免疫治疗12周期后,出现无明显诱因口干、心悸、乏力、伴夜间尿频,每晚3~4次,查血清葡萄糖31.01 mmol/L,血酮体升高,考虑糖尿病酮症酸中毒。详见表2及图1 F。

表2 信迪利单抗注射液药品 ADR 程度及转归

Tab. 2 Severity and outcome of ADRs induced by Sintilimab Injection

| 累及系统/器官 | 严重程度 | 转归 |
|---------|-----------------|--------------------------------------|
| 呼吸系统 | 严重(5),一般(2) | 好转(5),痊愈(1),不详(1) |
| 泌尿系统 | 一般(3) | 好转(3) |
| 内分泌系统 | 严重(5),一般(4) | 好转(6),不详(2),有后遗症(1) |
| 皮肤及其附件 | 严重(14),一般(16) | 好转(21),痊愈(3),不详(5),未好转(1) |
| 神经系统 | 严重(1),一般(1) | 好转(1),痊愈(1) |
| 消化系统 | 严重(22),一般(16) | 好转(29),痊愈(3),不详(2),未好转(4) |
| 心血管系统 | 严重(3),一般(2) | 好转(2),痊愈(2),未好转(1) |
| 血液系统 | 严重(56),一般(48) | 好转(55),痊愈(29),不详(20) |
| 免疫系统 | 一般(2) | 好转(1),未好转(1) |
| 其他 | 严重(4),一般(6) | 好转(6),痊愈(3),不详(1) |
| 合计 | 严重(110),一般(100) | 好转(129),痊愈(41),不详(32),未好转(7),有后遗症(1) |

3 讨论

信迪利单抗属免疫检查点抑制剂(ICI),通过与PD-1受体结合,阻断其与PD-L1和PD-L2相互作用介导的免疫抑制反应,增强抗肿瘤免疫效应。但在恢复T淋巴细胞杀伤作用的同时,人体正常组织免疫反应同步增强,受到T细胞攻击,导致免疫耐受失衡,随之发生免疫相关性不良事件(irAE)。

基本情况:该研究中的186例患者年龄集中在50~70岁,有研究的 Logistic 回归分析显示年龄 ≥ 40 岁为PD-1治疗后发生 ADR 的独立危险因素^[6]。另外,本研究结果显示,免疫相关 ADR 发生的比例男性高于女性,也有研究发现女性患者和免疫治疗前使用皮质类固醇的患者 ADR 发生率更低^[2,7]。

拓展性用药情况:信迪利单抗注射液先后获批应用于经典型霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、食管鳞癌、胃及胃食管交界处腺癌。210例次 ADR 中,22例次存在拓展性用药情况(10.48%),均为超药品说明书适应证用药,主要涉及肠癌和泌尿生殖系统肿瘤(尿道恶性肿瘤、卵巢肿瘤、子宫内膜癌及宫颈、睾丸精

原细胞瘤等)。相较于传统抗肿瘤药物,新型抗肿瘤药物安全性更高,临床用量也越来越大。传统治疗方法效果欠佳时,经患者及其家属同意,参考循证依据进行超药品说明书范围的拓展性应用具有一定的临床意义。但总体来说,拓展性应用作为超药品说明书用药的一部分,仍需加强监管。

用药时长分析:信迪利单抗引起 ADR 的用药时长跨度较大,且几乎可以发生在用药的任何周期。从用药周期统计分析,第1周期出现 ADR 的频率最高,其中输液反应和速发型过敏反应可在用药后数分钟至数小时内出现,提示临床用药要注意加强监护。另外,也观察到数例内分泌和胃肠道的 ADR 出现在用药第8周期以后,提示免疫系统相关 ADR 可能存在剂量累积。

结合既往文献报告,血液系统毒性中自身免疫性溶血性贫血一般在用药60 d内出现,中位时间为50 d^[8];免疫性血小板减少症(ITP)一般在用药12周内发生,中位时间为41 d^[9];中性粒细胞减少症发生率较低,发生中位时间为用药后1~2个月^[10]。单药和联合治疗消化系统毒性的出现时间分别为14.1周和7.4周^[11]。皮肤及其附件毒性发生的中位时间约为5周。呼吸系统毒性不同研究显示其发生在用药后10~889 d^[12]。急性肾损伤(AKI)中位发病时间为ICI开始后14周或最后一次ICI给药后2周^[13]。内分泌系统毒性通常出现在治疗开始后6个月内,中位时间为首次给药后9~11周^[14]。神经系统毒性分别有80%和75%的患者发生于开始接受免疫疗法的前4个月内^[15]。心脏毒性(房颤、传导延迟和室性心律失常),通常在应用ICI 6个月内发生^[16]。风湿免疫毒性中炎症性关节炎IA的时间为2~24个月不等,中位时间为120 d^[17];风湿性多肌痛中位时间为60 d^[18]。

累及系统及临床表现:本研究中,约50%的 ADR 为血液系统毒性,临床表现为骨髓抑制、血小板减少、白细胞和中性粒细胞减少等;其次为消化系统毒性(约20%),表现为转氨酶升高、恶心呕吐等;再次为皮肤及其附件毒性(约15%),表现为皮疹、皮炎、瘙痒等。赵静等^[19]及彭智等^[20]提及常见的免疫相关 ADR 是皮肤毒性、内分泌毒性、肝脏毒性和胃肠毒性,与本研究结果有部分不一致,原因可能是本研究范围仅为厦门市,有地域局限性且样本量较小;另外,报告体现的治疗方案主要是信迪利单抗联合其他治疗如化疗、抗血管治疗等,这些真实世界中的联合治疗方案比研究中的单一免疫治疗所产生的结果更复杂,但也更具临床实际参考意义。

治疗与转归:在 ADR 的治疗上,根据 ADR 严重程度使用皮质激素或免疫抑制剂(环孢素、霉酚酸酯、他克莫司、硫唑嘌呤等)及相应的对症治疗。超80%的

ADR好转/治愈,转归良好。根据文献报道,除了上述的常规治疗方法以外,难治性免疫相关性ADR的治疗可考虑使用免疫球蛋白和肿瘤坏死因子- α 抑制剂,如英夫利西单抗或依那西普等^[21-22]。严重的血液系统毒性还可使用输血、输血小板、脾血小板受体激动剂治疗^[23]。内分泌毒性还需兼顾对症治疗,对于有症状的甲状腺功能减退患者可用左旋甲状腺素替代治疗,而症状性甲状腺功能亢进应给予 β -受体拮抗剂治疗。心脏毒性一般还需支持治疗,如 β -受体拮抗剂等指南推荐的药物治疗心力衰竭,胺碘酮等药物治疗心律失常,严重传导阻滞安装起搏器等^[24-25]。风湿毒性还可考虑生物制剂,如肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂或托珠单抗,小分子化合物(如托法替布),CTLA-4激动剂阿巴西普、阿伦单抗^[26]。

综上所述,信迪利单抗注射液作为新型的抗肿瘤药物总体上较安全,未出现致死性ADR,绝大多数ADR在住院期间能痊愈或好转,患者的ADR转归良好。但本研究作为回顾性研究,样本量较小,对患者信息收集不够全面,对部分患者的随访也有待完善,这些因素不可避免会对免疫治疗不良反应的收集和评估带来偏倚,研究结果还需大样本或前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] 龚婷,雷海波,邹杨,等. 信迪利单抗致格林-巴利综合征1例临床分析[J]. 中国药业,2023,32(12):121-124.
- [2] 杜瑞超,卢秀花,陈忠光. 卡瑞利珠单抗相关不良反应分析[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(10):80-83.
- [3] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11-01)[2023-03-20]. <http://www.gxfda.gov.cn/gxfdanet/gxADRxxxx/76526.Jhtml>.
- [4] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0[EB/OL]. [2023-03-20]. https://ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic-applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [5] 曹畅,刘岳金,曾玉兰,等. 我院2018年度门诊不合理抗菌药物处方的帕累托法分析[J]. 中国药物应用与监测,2019,16(5):302-304.
- [6] 吕文瑶,张珊珊. PD-1免疫治疗非小细胞肺癌发生药物不良反应的影响因素分析[J]. 中国实用医药,2021,16(31):134-136.
- [7] 金相红,张炎,庄俊玲. 免疫检查点抑制剂相关血液学毒性的诊治进展[J]. 临床内科杂志,2023,40(2):73-78.
- [8] DAVIS EJ, SALEM JE, YOUNG A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncologist*, 2019,24(5):584-588.
- [9] CALVO R. Hematological side effects of immune checkpoint inhibitors: the example of immune-related thrombocytopenia[J]. *Front Pharmacol*, 2019,10:454-461.
- [10] DELANOY N, MICHOT JM, COMONT T, et al. Haematological immunerelated adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study[J]. *Lancet Haematol*, 2019,6(1):e48-e57.
- [11] 李玥,王汉萍,郭潇潇,等. 免疫检查点抑制剂相关消化系统不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(10):661-665.
- [12] 曾佳佳,罗春香. 免疫检查点抑制剂相关肺炎[J]. 中国临床医生杂志,2023,51(10):469-477.
- [13] 王锋,汪年松. 免疫检查点抑制剂相关的肾损伤[J]. 上海医学,2021,44(9):637-640.
- [14] JOSHI MN, WHITELAW BC, PALOMAR MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review[J]. *J Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016,85(3):331-339.
- [15] 王泽祎,刘广志. 免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应[J]. 中国现代神经疾病杂志,2022,22(9):752-756.
- [16] KOSTINE M, ROUXELL, BARNETCHE T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer - clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018,77(3):393-398.
- [17] KOSTINE M, FINCKH A, BINGHAM CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021,80(1):36-48.
- [18] 周佳鑫,王迁,段炼,等. 免疫检查点抑制剂风湿性毒副作用诊治建议[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(10):671-675.
- [19] 赵静,苏春霞. CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读:对比NCCN免疫治疗相关毒性管理指南[J]. 实用肿瘤杂志,2020,35(1):11-15.
- [20] 彭智,王正航,袁家佳,等. ESMO免疫治疗的毒性管理指南解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2018,4(1):38-47.
- [21] WANG Y, ABU-SBEIH H, MAO E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson[J]. *J Immunother Cancer*, 2018,6(1):37.
- [22] 周楠,屈杰,徐翠香,等. 42例PD-1抑制剂药品不良反应分析及文献回顾[J]. 中国药业,2022,31(20):110-115.
- [23] 庄俊玲,赵静婷,郭潇潇,等. 免疫检查点抑制剂相关血液毒性处理的临床诊疗建议[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(10):676-680.
- [24] CANALE ML, CAMERINI A, CASOLO G, et al. Incidence of pericardial effusion in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving immunotherapy[J]. *Advances in Therapy*, 2020,37(7):3178-3184.
- [25] 颜博,张然,袁智勇,等. 免疫治疗导致的心脏毒性相关研究进展[J]. 癌症,2023,42(9):473-483.
- [26] 郭雪美,周佳鑫,张文. 免疫检查点抑制剂相关风湿性不良反应的诊疗进展[J]. 临床内科杂志,2023,40(2):82-85.

(收稿日期:2024-04-22;修回日期:2024-06-27)