

中图分类号: R95; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)21-0123-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.21.026



基于 FAERS 的维恩妥尤单抗不良事件信号挖掘*

孙杰威^{1,2}, 张 炜^{1,2}, 董燕飞^{1,2}, 吴玉佩³, 程 杰^{1,2Δ}

(1. 河北省中医院, 河北 石家庄 050011; 2. 河北省中医药管理局中药评价及转化重点实验室, 河北 石家庄 050011; 3. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050051)

摘要:目的 为维恩妥尤单抗的临床安全、合理用药提供参考。方法 收集 2020 年第 1 季度至 2024 年第 3 季度美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中关于维恩妥尤单抗的药品不良事件(ADE)报告,根据《国际监管医学词典(27.0 版)》(MedDRA 27.0)中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)进行分类和描述,采用报告比值比(ROR)法、比例报告比(PRR)法、多项式伽马泊松分布缩减(MGPS)法、贝叶斯置信度递进神经网络(BCNPP)法进行信号挖掘与分析。结果 共筛选出 2 950 份以维恩妥尤单抗为首要怀疑(PS)药物的相关 ADE 报告,上报患者主要为男性(73.93%);年龄多集中在 65~85 岁(42.81%);报告人主要为医师(45.97%);上报国家主要为日本(40.20%)和美国(39.25%);临床结局多与住院相关(22.88%),其次为死亡(17.90%);除去未报道具体时间的报告,ADE 多发生在用药后 30 d 内(24.41%)。识别出 170 个以维恩妥尤单抗为 PS 药物的 ADE 风险信号,涉及 17 个 SOC,主要为皮肤及皮下组织类疾病(22.35%)、代谢及营养类疾病(9.41%)、感染及侵袭类疾病(8.82%)等。共发生 4 895 例次 ADE,累计报告数较多的 SOC 为皮肤及皮下组织类疾病(32.71%)、各类神经系统疾病(12.13%)、代谢及营养类疾病(11.60%)等。其中,发生频次较高的 PT 为皮疹、周围神经病、食欲减退、瘙痒等;信号强度较高的 PT 包括化疗(简称化疗)相关毒性红斑、涎液化糖链抗原(KL-6)增加、白斑病、皮肤症状、外周运动神经病等。挖掘到化疗相关毒性红斑、KL-6 增加、白斑病等 10 个新的可疑 ADE,药品说明书均未提及。结论 通过挖掘维恩妥尤单抗的真实世界安全警戒信号,有助于发现潜在 ADE 风险信号,提醒临床医务人员在关注已知 ADE 的同时,对新的可疑信号也应给予足够重视,并采取相应干预措施,保障患者的用药安全。

关键词: 维恩妥尤单抗;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;药品不良事件;信号挖掘

Signal Mining of Adverse Drug Events Induced by Enfortumab Vedotin Based on the FAERS

SUN Jiewei^{1,2}, ZHANG Wei^{1,2}, DONG Yanfei^{1,2}, WU Yupei³, CHENG Jie^{1,2}

(1. Hebei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 050011; 2. Key Laboratory of Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine Under Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 050011; 3. Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050051)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical safety and rational use of enfortumab vedotin. **Methods** Adverse drug events (ADE) reports related to enfortumab vedotin from the first quarter of 2020 to the third quarter of 2024 in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were retrieved, and they were classified and described according to the preferred term (PT) and system organ classification (SOC) in the MedDRA 27.0. The Reporting Odds Ratio (ROR) method, the proportional reporting ratio (PRR) method, the Multi-Item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) method, and the Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) method were used for signal mining. **Results** A total of 2 950 ADE reports were screened, the primary suspected (PS) drug, the reported patients were mainly male (73.93%), and the patients' age was mostly concentrated between 65 and 85 years old (42.81%); the main reporters were physicians (45.97%); the main reporting countries were Japan (40.20%) and the United States of American (39.25%); the clinical outcomes were mostly related to hospitalization (22.88%), followed by death (17.90%); ADEs mostly occurred within 30 d after medication (24.41%) by excluding reports that did not specify the time. A total of 170 ADE risk signals with enfortumab vedotin as PS drugs were identified, involving 17 SOC, mainly including skin and subcutaneous tissue diseases (22.35%), metabolic and nutritional diseases (9.41%), and infectious and contagious diseases (8.82%), etc. A total of 4 895 cases of ADEs occurred, and the SOC with the highest cumulative reported cases were skin and subcutaneous tissue diseases (32.71%), various neurological diseases (12.13%), metabolic and nutritional diseases (11.60%), etc. Among them, the PT with higher frequency were rash, peripheral neuropathy, decreased appetite, pruritus, etc. The PT with higher signal intensity included chemotherapy-related toxic erythema, increased salivary liquefied glycan antigen (KL-6), leukoderma, skin symptoms, peripheral neuropathy, etc. Ten new suspected ADEs were identified, including chemotherapy-related toxic erythema, increased KL-6, and leukoderma, etc, which were not mentioned in the drug

*基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目[2025237]。

第一作者: 孙杰威, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)1007757125@qq.com。

Δ通信作者: 程杰, 女, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药学与药事管理学, (电子信箱)323240022@qq.com。

package insert. **Conclusion** Through mining the real - world safety warning signals of enfortumab vedotin, it is helpful to discover potential ADE risk signals, reminding clinical medical staff to pay sufficient attention to new suspected signals in addition to the known ADEs, and taking corresponding intervention measures to ensure the patients' medication safety.

Key words: enfortumab vedotin; FAERS; adverse drug events; signal mining

尿路上皮癌(UC)为最常见的膀胱癌类型。国家癌症中心(NCC)的数据显示,2022年我国UC新发病例9万例,同期死亡超4万例,在泌尿系统肿瘤中均仅次于前列腺癌,诊疗形势严峻^[1-2]。长期以来,基于顺铂的化学治疗(简称化疗)方案作为晚期转移性UC的一线标准治疗方案,患者生存期仅8~14个月^[3]。近年来,多个程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂被美国食品和药物管理局(FDA)和我国国家药品监督管理局(NMPA)获批用于治疗晚期UC^[4]。另外,成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂与抗体-药物偶联物(ADC)的研究取得了突破,并先后被批准用于临床^[5]。维恩妥尤单抗是全球首款成功获批上市的细胞黏附分子4(CAM-4)ADC新药,由全人源抗CAM-4免疫球蛋白G₁(IgG₁)kappa单克隆抗体与小分子微管破坏剂甲基奥瑞他汀E(MMAE)通过可被蛋白酶清除的马来酰亚胺基缬氨酸-瓜氨酸连接体连接而成,可用于治疗UC。该药最初于2019年12月获FDA批准上市;2024年8月,获NMPA批准上市,用于既往接受过含铂化疗和PD-1或PD-L1抑制剂治疗的局部晚期或转移性UC成人患者。这款全球首创的CAM-4 ADC新药首次成功登陆中国,意味着中国晚期UC患者也将从这一全新的治疗选择中获益。但维恩妥尤单抗的现有安全性资料主要基于临床试验,而这些临床研究往往有严格的纳入与排除标准,且治疗周期和观察时间较短,这可能导致一些迟发性、严重性或罕见的药品不良事件(ADE)未能充分显现。故本研究中通过FDA不良事件报告系统(FAERS)挖掘并分析了维恩妥尤单抗相关ADE报告,以发现潜在风险,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

以目标药物维恩妥尤单抗的商品名和通用名“enfortumab vedotin”“PADCEV”为检索词,检索FAERS中2020年第1季度至2024年第3季度以维恩妥尤单抗为首要怀疑(PS)药物的ADE报告。根据《国际监管医学词典(27.0版)》(MedDRA 27.0)中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)进行分类和描述。采用SAS 9.4软件处理数据,采用Microsoft Excel 2016软件汇总、分析数据。

1.2 ADE信号挖掘与阳性信号筛选

本研究中采用报告比值比(ROR)法^[6]、比例报告比

(PRR)法^[7]、多项式伽马泊松分布缩减(MGPS)法^[8]和贝叶斯置信度递进神经网络(BCPNN)法^[9]对维恩妥尤单抗的ADE信号进行挖掘,以利用各自优势,扩大检测范围,降低偏倚,确保验证结果的稳定性和可靠性。比例失衡法四格表见表1,4种算法的计算公式及检测阈值见表2。当计算结果同时满足4种算法的阈值条件时,则提示生成1个阳性信号,即目标药物与目标ADE间存在统计学关联,且信号值越高,其关联性越强。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method			
药物类别	目标ADE报告数	其他ADE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 不良事件信号计算公式与检测阈值

Tab. 2 Calculation formulas and detection threshold for ADE signals		
方法	计算公式	检测阈值
ROR法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$, ROR值的 95%CI下限 > 1
PRR法	$PRR = [a(a+b)]/[c/(c+d)]$ $\chi^2 = [(a+b+c+d)(ad-bc)^2]/[(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	$a \geq 3$, $PRR \geq 2$, $\chi^2 \geq 4$
MGPS法	$EBGM = [a(a+b+c+d)]/[(a+c)(a+b)]$ $95\%CI = e^{\ln(EBGM) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$EBGM_{05} > 2$
BCPNN法	$IC = \log_2[a(a+b+c+d)]/[(a+c)(a+b)]$ $IC_{025} = e^{\ln(IC) - 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$, $IC_{025} > 0$

2 结果

2.1 ADE报告的基本信息

共检索到以维恩妥尤单抗为PS药物的ADE报告2 950份。上报患者主要为男性(73.93%);年龄多集中在65~85岁(42.81%);报告人主要为医师(45.97%);报告国家主要为日本(40.20%)和美国(39.25%);临床结局多与住院相关(22.88%),其次为死亡(17.90%);除去未报道具体时间的报告,ADE多发生在用药后30 d内(24.41%)。详见表3。

2.2 ADE相关SOC分布

经ROR法、PRR法、MGPS法、BCPNN法组合筛选,识别出170个以维恩妥尤单抗为PS药物的ADE风险信

表 3 维恩妥尤单抗相关 ADE 报告的基本信息 (n = 2 950)
Tab. 3 Basic information of ADEs related to enfortumab vedotin
(n = 2 950)

项目	分类	报告数 (例)	构成比 (%)	项目	分类	报告数 (例)	构成比 (%)	
性别	女	660	22.37	(前5)	美国	1 158	39.25	
	男	2 181	73.93		法国	133	4.51	
	未知	109	3.69		西班牙	61	2.07	
年龄	<18岁	146	4.95	临床结局	德国	59	2.00	
	18~64岁	380	12.88		其他医疗事件	948	32.14	
	65~85岁	1 263	42.81		住院	675	22.88	
	>85岁	66	2.24		死亡	528	17.90	
	未知	1 095	37.12		威胁生命	82	2.78	
	上报年份	2020年	233		7.90	残疾	14	0.47
	2021年	321	10.88		永久缺陷	3	0.10	
	2022年	536	18.17		未知	700	23.73	
	2023年	961	32.58	发生时间	0~30 d	720	24.41	
	2024年(截至第3季度)	899	30.47			31~60 d	161	5.46
报告人	医师	1 356	45.97			61~90 d	79	2.68
	药剂师	238	8.07		91~120 d	50	1.69	
	其他健康专业人员	405	13.73		121~150 d	34	1.15	
					151~180 d	25	0.85	
	消费者	936	31.73		181~360 d	50	1.69	
	未知	15	0.51		>360 d	16	0.54	
报告国家	日本	1 186	40.20		未报道	1 815	61.53	

号, 涉及 17 个 SOC, 主要为皮肤及皮下组织类疾病 (22.35%), 其次为代谢及营养类疾病 (9.41%) 和感染及侵染类疾病 (8.82%); 共发生 4 895 例次 ADE, 累计报告数最多的 SOC 为皮肤及皮下组织类疾病 (32.71%), 其次为各类神经系统疾病 (12.13%)、代谢及营养类疾病 (11.60%)、血液及淋巴系统疾病 (10.64%)。详见表 4。

2.3 ADE 报告数与信号强度排名前 30 的风险信号

维恩妥尤单抗 ADE 报告例数排名前 30 的风险信号见表 5, 包括皮疹、周围神经病、食欲减退、瘙痒、脱发、味觉障碍、高血糖症等, 其中脱水、脓毒症未被药品说明书收录。信号强度排名前 30 的风险信号见表 6, 包括化疗相关毒性红斑、涎液化糖链抗原 (KL-6) 增加、白斑病、皮肤症状、外周运动神经病等, 其中化疗相关毒性红斑、KL-6 增加、白斑病、机械性肠梗阻、输液部位囊泡、结肠瘘等未被药品说明书收录。

3 讨论

3.1 ADE 报告基本情况分析

共检索到维恩妥尤单抗相关 ADE 报告 2 950 份, ADE 多集中于老年男性, 与该药临床适应证的流行病

表 4 维恩妥尤单抗 ADE 信号的 SOC 分布
Tab. 4 SOC distribution of ADE signals of enfortumab vedotin

SOC	累计 ADE 报告数 (例次, n = 4 895)	累计 ADE 报告 数占比 (%)	信号数 (个, n = 170)	信号数 占比 (%)
皮肤及皮下组织类疾病	1 601	32.71	38	22.35
各类神经系统疾病	594	12.13	10	5.88
代谢及营养类疾病	568	11.60	16	9.41
血液及淋巴系统疾病	521	10.64	14	8.24
良性、恶性及性质不明的肿瘤	448	9.15	12	7.06
全身性疾病及给药部位各种反应	302	6.17	13	7.65
各类检查	177	3.62	10	5.88
感染及侵染类疾病	158	3.23	15	8.82
胃肠系统疾病	126	2.57	13	7.65
呼吸系统、胸及纵隔疾病	123	2.51	6	3.53
肝胆系统疾病	93	1.90	6	3.53
肾脏及泌尿系统疾病	87	1.78	7	4.12
眼器官疾病	68	1.39	5	2.94
内分泌系统疾病	14	0.29	1	0.59
各类损伤、中毒及操作并发症	8	0.16	2	1.18
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	0.08	1	0.59
生殖系统及乳腺疾病	3	0.06	1	0.59

注: 1 例患者可能发生多个 ADE, 故累计 ADE 报告例次数多于患者例数。

Note: One patient may had multiple ADEs, therefore the cumulative cases of ADE reports exceed the number of patients.

学一致^[10-11]。主要上报国家为日本 (40.20%) 和美国 (39.25%), 这可能与 FAERS 的开发、各国上市时间、药品原研国及各国对 ADE 的认识和重视程度有关。转移性 UC 患者通常预后不良^[12], 除未知事件外, 本研究中 ADE 报告的临床结局以住院 (22.88%) 和死亡 (17.90%) 最常见, 可能与肿瘤进展有关。除未报道具体时间的报告外, 用药后 30 d 内的 ADE 发生率最高 (24.41%), 建议临床医师在用药初期加强监测, 以便早期识别并预警潜在的风险; 部分 ADE (0.54%) 发生在用药 360 d 后, 提示也应高度重视迟发性 ADE。

3.2 ADE 累及 SOC 分析

本研究中挖掘到的维恩妥尤单抗相关 ADE 风险信号共涉及 17 个 SOC。信号数最多、报告数最多的 SOC 均为皮肤及皮下组织类疾病, 代谢及营养类疾病信号数次之, 这与药品说明书一致。此外, ADE 还累及各类神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病等, 表明维恩妥尤单抗所致 ADE 可影响全身多个系统。因此, 在临床应用过程中需全面监测患者的 ADE 发生情况, 并采取相应干预措施。

3.3 药品说明书已提及风险信号分析

本研究中挖掘的维恩妥尤单抗相关 ADE 报告显

表 5 维恩妥尤单抗 ADE 报告数排名前 30 的风险信号

Tab. 5 Top 30 risk signals in terms of the cases of ADE reports related to enfortumab vedotin

序号	SOC	PT	ADE 报告数(例次)	ROR(95%CI 下限)	PRR(χ^2 值)	EBGM($EBGM_{05}$)	IC(IC_{025})
1	皮肤及皮下组织类疾病	皮疹	420	6.52(5.91)	6.27(1 869.88)	6.18(6.26)	2.65(2.50)
2	各类神经系统疾病	周围神经病	293	19.36(17.22)	18.79(4 904.55)	18.65(16.91)	4.22(4.05)
3	代谢及营养类疾病	食欲减退	206	5.93(5.16)	5.82(823.94)	5.81(5.18)	2.54(2.34)
4	皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒	184	3.18(2.75)	3.14(269.77)	3.14(2.78)	1.65(1.44)
5	皮肤及皮下组织类疾病	脱发	160	5.45(4.66)	5.38(570.46)	5.37(4.71)	2.42(2.19)
6	各类神经系统疾病	味觉障碍	143	24.80(21.01)	24.44(3 184.54)	24.20(21.07)	4.60(4.35)
7	代谢及营养类疾病	高血糖症	139	30.99(26.19)	30.55(3 924.97)	30.18(26.21)	4.92(4.67)
8	全身性疾病及给药部位各种反应	发热	132	2.66(2.24)	2.64(134.53)	2.63(2.28)	1.40(1.14)
9	皮肤及皮下组织类疾病	皮肤病变	125	23.29(19.50)	22.99(2 605.99)	22.78(19.64)	4.51(4.25)
10	血液及淋巴系统疾病	骨髓抑制	102	12.72(10.46)	12.59(1 083.80)	12.53(10.64)	3.65(3.36)
11	血液及淋巴系统疾病	贫血	101	3.98(3.27)	3.95(222.59)	3.94(3.35)	1.98(1.69)
12	血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症	99	3.92(3.22)	3.89(212.74)	3.88(3.29)	1.96(1.67)
13	皮肤及皮下组织类疾病	史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)	96	46.58(38.03)	46.12(4 158.31)	45.27(38.20)	5.50(5.20)
14	血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞计数降低	77	10.77(8.60)	10.69(673.80)	10.65(8.82)	3.41(3.08)
15	皮肤及皮下组织类疾病	中毒性表皮坏死松解症(TEN)	71	36.03(28.48)	35.76(2 364.24)	35.25(28.95)	5.14(4.80)
16	血液及淋巴系统疾病	发热性中性粒细胞减少	70	6.35(5.02)	6.31(312.48)	6.30(5.17)	2.65(2.31)
17	各类神经系统疾病	感觉减退	65	3.26(2.55)	3.25(101.06)	3.24(2.64)	1.70(1.34)
18	肝胆系统疾病	肝功能异常	58	10.63(8.21)	10.57(500.63)	10.53(8.48)	3.40(3.02)
19	代谢及营养类疾病	脱水*	53	3.30(2.52)	3.29(84.4)	3.28(2.62)	1.72(1.32)
20	呼吸系统、胸及纵隔疾病	间质性肺疾病	51	6.88(5.22)	6.85(254.12)	6.83(5.42)	2.77(2.37)
21	皮肤及皮下组织类疾病	皮肤毒性	50	55.14(41.63)	54.85(2 584.15)	53.64(42.40)	5.75(5.34)
22	血液及淋巴系统疾病	血小板减少症	49	3.03(2.29)	3.02(66.12)	3.01(2.38)	1.59(1.18)
23	皮肤及皮下组织类疾病	药疹	45	17.60(13.12)	17.53(696.30)	17.41(13.61)	4.12(3.69)
24	感染及浸染类疾病	脓毒症*	44	2.89(2.15)	2.88(54.12)	2.88(2.25)	1.53(1.09)
25	皮肤及皮下组织类疾病	皮肤剥脱	43	3.14(2.32)	3.13(62.19)	3.12(2.43)	1.64(1.21)
26	皮肤及皮下组织类疾病	水疱	41	5.00(3.68)	4.98(130.35)	4.97(3.85)	2.31(1.87)
27	眼器官疾病	干眼	38	4.52(3.29)	4.51(103.69)	4.50(3.45)	2.17(1.71)
28	皮肤及皮下组织类疾病	大疱性皮炎	37	41.47(29.94)	41.31(1 430.76)	40.62(30.94)	5.34(4.87)
29	肾脏及泌尿系统疾病	肾功能损害	37	2.71(1.96)	2.70(39.70)	2.70(2.06)	1.43(0.96)
30	皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒性皮炎	36	4.86(3.50)	4.84(109.71)	4.84(3.68)	2.27(1.80)

注:*指药品说明书未提及的不良反应。表 6 同。

Note:* refers to adverse drug reactions not mentioned in the drug package insert (for Tab. 5 - 6).

示,皮疹、周围神经病、瘙痒、高血糖症等高频次风险信号与药品说明书已知不良反应相符,进一步证实了本研究的可靠性。维恩妥尤单抗多数阳性信号属皮肤毒性反应,其中一些严重的 ADE 如史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)为该药上市前临床试验中已知的不良反应,且在药品说明书中黑框警告^[13-14]。本研究中发现,维恩妥尤单抗从 FDA 批准上市至 2024 年 9 月,FAERS 中共有 174 例次接受该药治疗的患者发生了 SJS/TEN。YANG 等^[15]的研究显示,在维恩妥尤单抗和皮肤毒性间检测到显著信号,SJS 的发生率约为铂类治疗的 18 倍($ROR = 18.74$),TEN 的发生率约为铂类治疗的 7 倍($ROR = 7.80$)。维恩妥尤单抗

致皮肤毒性反应可能是由于角质形成细胞、汗腺和毛囊中存在低等至中等水平的 CAM-4,易受靶向 MMAE 递送的抗有丝分裂作用的影响^[15]。因此,在治疗过程中,临床医师应密切关注并早期识别维恩妥尤单抗相关皮肤毒性反应,通常需中断治疗、减量和/或停药,并根据 ADE 的严重程度选择适当的对症治疗方案^[14,16]。

除皮肤毒性反应外,周围神经病变信号强度也较高,其可分为感觉神经病变和运动神经病变。潜在机制可能与 MMAE 有关,MMAE 破坏微管并导致神经退行性病变^[17]。MASTERS 等^[18]研究发现,周围神经病变在含 MMAE 的 ADC 药物中最常见。周围神经病变是一种累积性不良反应^[19],在维恩妥尤单抗治疗期间,应特别

表 6 维恩妥尤单抗信号强度排名前 30 的风险信号
Tab. 6 Top 30 risk signals in terms of signal strength for enfortumab vedotin

序号	SOC	PT	ADE 报告数(例次)	ROR(95%CI 下限)	PRR(χ^2 值)	EBCM(EBCM ₀₅)	IC(IC ₀₂₅)
1	皮肤及皮下组织类疾病	化学治疗相关毒性红斑*	12	220.12(121.81)	219.84(2 393.22)	201.34(122.72)	7.65(6.82)
2	各类检查	涎液化糖链抗原(KL-6)增加*	8	142.30(69.71)	142.18(1 058.35)	134.23(73.88)	7.07(6.08)
3	皮肤及皮下组织类疾病	白斑病*	3	88.23(27.87)	88.21(249.42)	85.09(32.44)	6.41(4.93)
4	皮肤及皮下组织类疾病	皮肤症状	9	70.34(36.24)	70.28(597.01)	68.29(39.21)	6.09(5.17)
5	各类神经系统疾病	外周运动神经病	13	66.53(38.33)	66.44(815.18)	64.66(40.76)	6.01(5.23)
6	皮肤及皮下组织类疾病	表皮坏死	8	62.93(31.18)	62.88(474.64)	61.29(34.05)	5.94(4.96)
7	皮肤及皮下组织类疾病	皮肤毒性	50	55.14(41.63)	54.85(2 584.15)	53.64(42.40)	5.75(5.34)
8	胃肠道系统疾病	机械性肠梗阻*	6	54.37(24.20)	54.33(307.10)	53.14(27.00)	5.73(4.63)
9	良性、恶性及性质不明的肿瘤	肿瘤性发热	4	53.54(19.87)	53.52(201.62)	52.36(22.85)	5.71(4.40)
10	皮肤及皮下组织类疾病	SJS	96	46.58(38.03)	46.12(4 158.31)	45.27(38.20)	5.50(5.20)
11	全身性疾病及给药部位各种反应	输液部位囊泡*	4	44.95(16.71)	44.94(168.65)	44.12(19.28)	5.46(4.16)
12	胃肠道系统疾病	结肠瘘*	3	41.55(13.27)	41.54(116.66)	40.84(15.71)	5.35(3.89)
13	皮肤及皮下组织类疾病	大疱性皮炎	37	41.47(29.94)	41.31(1 430.76)	40.62(30.94)	5.34(4.87)
14	皮肤及皮下组织类疾病	SJS/TEN 重叠	7	39.91(18.90)	39.88(260.99)	39.24(21.00)	5.29(4.26)
15	皮肤及皮下组织类疾病	TEN	71	36.03(28.48)	35.76(2 364.24)	35.25(28.95)	5.14(4.80)
16	皮肤及皮下组织类疾病	擦烂	3	32.34(10.35)	32.33(89.86)	31.91(12.30)	5.00(3.54)
17	良性、恶性及性质不明的肿瘤	癌症疼痛	15	31.61(18.98)	31.56(438.06)	31.16(20.34)	4.96(4.23)
18	感染及浸染类疾病	腰肌脓肿*	3	31.48(10.08)	31.47(87.37)	31.08(11.98)	4.96(3.50)
19	血管与淋巴管类疾病	移动性血栓性静脉炎*	3	31.35(10.03)	31.34(86.96)	30.94(11.93)	4.95(3.50)
20	代谢及营养类疾病	高血糖症	139	30.99(26.19)	30.55(3 924.97)	30.18(26.21)	4.92(4.67)
21	眼器官疾病	眼毒性	5	29.13(12.06)	29.11(134.11)	28.78(13.76)	4.85(3.66)
22	皮肤及皮下组织类疾病	剥脱性皮炎	9	29.07(15.06)	29.04(240.77)	28.71(16.56)	4.84(3.92)
23	全身性疾病及给药部位各种反应	给药部位外渗	6	28.37(12.68)	28.35(156.47)	28.03(14.29)	4.81(3.71)
24	皮肤及皮下组织类疾病	对称性药物相关性擦烂疹和弯曲疹	6	27.60(12.34)	27.59(151.98)	27.28(13.91)	4.77(3.67)
25	各类神经系统疾病	味觉障碍	143	24.80(21.01)	24.44(3 184.54)	24.20(21.07)	4.60(4.35)
26	皮肤及皮下组织类疾病	皮肤病变	125	23.29(19.50)	22.99(2 605.99)	22.78(19.64)	4.51(4.25)
27	各类神经系统疾病	外周感觉神经病	19	23.14(14.72)	23.10(397.87)	22.89(15.68)	4.52(3.87)
28	皮肤及皮下组织类疾病	剥脱性皮炎	5	23.09(9.57)	23.08(104.59)	22.87(10.94)	4.52(3.33)
29	各类神经系统疾病	慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	6	23.06(10.32)	23.05(125.34)	22.84(11.65)	4.51(3.42)
30	各类神经系统疾病	周围神经病	293	19.36(17.22)	18.79(4 904.55)	18.65(16.91)	4.22(4.05)

注意随治疗持续时间的延长其临床症状发生的可能性,并应严密监测,以识别新发或加重的周围神经病变症状。当患者出现周围神经病变时,可予营养神经药物如B族维生素等进行治疗;对于神经痛,可选择度洛西汀、普瑞巴林、加巴喷丁等对症治疗,并请神经内科医师协助诊治^[20]。当治疗过程中出现较严重的周围神经病变(2级及以上)经对症治疗后仍影响日常生活时,应暂缓维恩妥尤单抗治疗;发生3级以上周围神经病变的患者应永久停用维恩妥尤单抗。

维恩妥尤单抗治疗过程中,另1个ADE风险信号为高血糖症。SATO等^[21]报道了1例76岁的长期糖尿病患者,在维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗治疗期间出现严重高血糖症及代谢性酸中毒治疗,该报道提及高血糖症归因于维恩妥尤单抗。建议即使血糖控制良好

的糖尿病患者,接受维恩妥尤单抗治疗时仍需密切监测。在免疫检查点抑制剂治疗中,高血糖症是罕见的免疫相关不良反应,类似于1型糖尿病发展过程,被认为是由小细胞的自身免疫性破坏引起,但尚未完全了解维恩妥尤单抗诱导的高血糖症的病理、生理机制^[19]。因此,临床使用维恩妥尤单抗治疗期间应密切关注患者的血糖水平,并警惕血糖升高引起的酮症酸中毒。

3.4 新的可疑风险信号分析

本研究中分析维恩妥尤单抗信号强度排名前30的ADE报告发现,化疗相关毒性红斑、KL-6增加、白斑病、机械性肠梗阻、结肠瘘等10个新的可疑高风险ADE信号。BIRMINGHAM等^[22]报道了1例接受维恩妥尤单抗治疗后出现类似TEN的广泛脱屑,但组织学符合化疗相关毒性红斑,提示需鉴别维恩妥尤单抗相关皮肤

毒性反应中的TEN与化疗相关毒性红斑。白斑病是一种后天发生的皮肤色素脱失性疾病,目前尚无关于白斑病的报道,突出了临床试验的相对局限性。新的风险信号还包括机械性肠梗阻和结肠瘘,维恩妥尤单抗偶联的MMAE可能具有自主神经不良反应,会导致出现肠梗阻等,故在用药过程中需注意保持大便通畅^[23],一旦发生肠梗阻则需暂时停药、灌肠通便,待肠道功能恢复后再继续给药。TAMADA等^[24]报道了1例晚期UC患者接受维恩妥尤单抗治疗后出现乙状结肠直肠瘘,其肿瘤组织显示CAM-4呈高表达,且瘘管形成与药物作用相关,提示维恩妥尤单抗在抗肿瘤治疗同时可能诱发消化道结构破坏,其毒性机制或与靶点过度表达相关,临床需警惕此类罕见但严重的迟发性并发症。虽然本研究发现了这些新的ADE,但需进一步研究以明确其潜在关联和机制。

3.5 局限性

1)FAERS为自愿式呈报系统,且大部分数据来源于美国,常存在漏报、重复报告、病例信息不完整或错误等不规范情况,也可能存在人群偏倚。2)本研究中以维恩妥尤单抗为PS药物进行的数据分析,维恩妥尤单抗联合其他药物治疗的病例也包含在内,无法排除其他药物对ADE的影响。3)本研究结果仅表明挖掘的ADE在统计学上具有关联性,而非存在必然的因果关系,药物与ADE间的因果关系仍需进一步的前瞻性研究加以证实。4)分析的时间范围仅限于2020年第1季度至2024年第3季度,长期不良影响或在此之后出现的ADE可能尚未被捕获,仍需开展深入研究。

3.6 小结

本研究中同时采用ROR法、PRR法、MGPS法、BCPNN法4种信号检测方法对维恩妥尤单抗相关ADE风险信号进行挖掘发现,维恩妥尤单抗与皮肤毒性、周围神经病、高血糖症等不良反应的发生关联性较强,与药品说明书描述一致,证实了研究结果的可靠性。此外,本研究结果还提示,维恩妥尤单抗存在化疗相关毒性红斑、KL-6增加、白斑病、机械性肠梗阻、结肠瘘等药品说明书未提及的风险信号,研究还需进一步明确相关ADE与维恩妥尤单抗间的因果关系。应在维恩妥尤单抗临床治疗过程中加强药学监护,以保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229 – 263.
- [2] 郑荣寿, 陈 茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情

况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221 – 231.

- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)尿路上皮癌诊疗指南 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 122 – 130.
- [4] POWLES T, PARK SH, VOOG E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1218 – 1230.
- [5] 中国医疗保健国际促进交流会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿外科专业委员会. 尿路上皮癌抗体偶联药物临床应用安全共识(第1版)[J]. 现代泌尿外科杂志, 2022, 27(8): 628 – 634.
- [6] ROTHMAN KJ, LANES S, SACKS ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004, 13(8): 519 – 523.
- [7] EVANS SJ, WALLER PC, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(6): 483 – 486.
- [8] HAUBEN M, MADIGAN D, GERRITS CM, et al. The role of data mining in pharmacovigilance [J]. Expert Opin Drug Saf, 2005, 4(5): 929 – 948.
- [9] DUMOUCHEL W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system [J]. American Statistician, 1999, 53(3): 177 – 190.
- [10] DOBRUCH J, DANESHMAND S, FISCH M, et al. Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes [J]. Eur Urol, 2016, 69(2): 300 – 310.
- [11] SHARIAT SF, SFAKIANOS JP, DROLLER MJ, et al. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature [J]. BJU Int, 2010, 105(3): 300 – 308.
- [12] HU JS, GU HW, ZHANG DX, et al. Establishment and validation of a nomogram for predicting overall survival of upper – tract urothelial carcinoma with bone metastasis: a population – based study [J]. BMC Urol, 2024, 24(1): 100.
- [13] NGUYEN MN, REYES M, JONES SC. Postmarketing cases of enfortumab vedotin – associated skin reactions reported as stevens – johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis [J]. JAMA Dermatol, 2021, 157(10): 1237 – 1239.
- [14] LACOUTURE ME, PATEL AB, ROSENBERG JE, et al. Management of Dermatologic Events Associated with the Nectin – 4 – Directed Antibody – Drug Conjugate Enfortumab Vedotin [J]. Oncologist, 2022, 27(3): e223 – e232.
- [15] YANG H, YU XJ, AN ZL. Cutaneous toxicity associated with enfortumab vedotin: A real – word study leveraging U. S. Food and Drug Administration adverse event reporting system [J]. Front Oncol, 2021, 11: 801199.
- [16] PACE A, BROWER B, CONWAY D, et al. Enfortumab Vedotin: Nursing Perspectives on the Management of Adverse Events in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carci-