

基于FAERS数据库的抗体药物偶联物 相关血液系统不良事件数据挖掘



邓慧杰^{1,2}, 刘霞³, 李冰¹, 单晴¹, 陈燕¹, 郭宇航¹, 郭晋敏¹

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院临床药学科 (济南 250031)

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院药剂科 (济南 250031)

3. 海军军医大学药学院临床药学教研室 (上海 200433)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 对抗体药物偶联物 (ADC) 相关血液系统不良事件进行数据挖掘, 为临床安全使用 ADC 药物提供参考。**方法** 下载 FAERS 数据库 2011 年第 3 季度至 2022 年第 4 季度数据, 经过去重、名称标准化等数据清洗, 提取 ADC 相关血液系统不良事件, 采用报告比值比法和信息成分法进行信号检测。**结果** 共提取到以 8 种 ADC 药物为首要怀疑药品的不良事件报告 101 610 份, ADC 相关血液系统不良事件报告 5 768 份, 其中粒细胞缺乏症涉及 3 423 例, 信号强度从强到弱的药品依次为戈沙妥珠单抗 (SG)、奥星-吉妥珠单抗 (GO)、维布妥昔单抗 (BV)、维汀-珀拉妥珠单抗 (PV)、维汀-恩弗妥单抗 (EV)、德曲妥珠单抗 (TD)、奥星-艾诺妥珠单抗 (IO) 和恩美曲妥珠单抗 (TDM-1); 造血细胞减少症涉及 2 327 例, 信号强度从强到弱的药品依次为 IO、SG、BV、EV、PV、TD、TDM-1 和 GO。ADC 药物相关血液系统不良事件临床结局为死亡的病例包括 BV 179 例 (16.84%), TDM-1 102 例 (13.01%), TD 88 例 (27.08%), GO 12 例 (16.90%), IO 8 例 (11.59%), EV 54 例 (24.32%), PV 22 例 (27.16%), SG 84 例 (21.05%)。不良事件发生时间分析显示, TD、IO 和 SG 用药首日事件发生数占总例数的 40% 以上; TD、GO、IO、EV、PV 和 SG 发生血液系统不良事件中位时间在 1 个给药疗程 (21 d) 内。**结论** 应重视 ADC 药物相关血液系统不良事件风险, 临床用药过程中应密切监测血细胞计数变化, 出现异常应及时诊治。

【关键词】 抗体药物偶联物; 血液系统不良事件; FAERS 数据库; 数据挖掘; 报告比值比法; 信息成分法; 药物警戒

Data mining of hematological adverse events related to antibody-drug conjugate based on FAERS

DENG Huijie^{1,2}, LIU Xia³, LI Bing¹, SHAN Qing¹, CHEN Yan¹, GUO Yuhang¹, GUO Jinmin¹

1. Department of Clinical Pharmacy, the 960th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jinan 250031, China

2. Department of Pharmacy, the 960th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jinan 250031, China

3. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202304131

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973327)

通信作者: 郭晋敏, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: gjm90h@126.com

200433, China

Corresponding author: GUO Jinmin, Email: gjm90h@126.com

【Abstract】Objective Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, data mining was conducted on hematological adverse events related to antibody drug conjugates (ADC), providing reference for the safe use of ADC drugs in clinical practice. **Methods** The report data from the third quarter of 2011 to the fourth quarter of 2022 were retrieved from the FAERS database. After data cleaning such as deduplication and name standardization, extract hematological adverse events related to ADC, and use report odds ratio method and the information component method for signal detection. **Results** A total of 101 610 adverse event reports were extracted, with 8 ADC drugs as the primary suspected drugs, and 5 768 ADC related hematological adverse event reports. Among them, 3 423 cases of agranulocytosis were involved, and the signal intensity from strong to weak were sacituzumab govitecan (SG), gemtuzumab ozogamicin (GO), brentuximab vedotin (BV), polatuzumab vedotin (PV), enfortumab vedotin (EV), trastuzumab deruxtecan (TD), inotuzumab ozogamicin (IO) and ado-trastuzumab emtansine (TDM-1). There were 2 327 cases hematopoietic cell deficiency, with signals ranging from strong to weak were IO, SG, BV, EV, PV, TD, TDM-1, and GO. Report with clinical outcome of death of ADC drug related hematological adverse events included BV 179 (16.84%), TDM-1 102 (13.01%), TD 88 (27.08%), GO 12 (16.90%), IO 8 (11.59%), EV 54 (24.32%), PV 22 (27.16%), and SG 84 (21.05%). Adverse event time analysis showed that the number of events on the first day of TD, IO, and SG medication accounts for $\geq 40\%$ of the total number of cases. The median time of hematological adverse events in TD, GO, IO, EV, PV, and SG was within one treatment course (21 days). **Conclusion** Attention should be paid to the risk of ADC drug-related hematological adverse event, during the clinical medication process, blood cell count changes should be closely monitored, and any abnormalities should be promptly diagnosed and treated.

【Keywords】 Antibody drug conjugates; Hematological adverse events; FAERS database; Data mining; Report ratio ratio method; Information component method; Pharmacovigilance

抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 是一类通过化学键将细胞毒性小分子与单克隆抗体偶联的新型靶向抗肿瘤药物, 其充分利用抗体特异性和毒性小分子高抗肿瘤活性, 选择性地将超毒性有效载荷直接输送至目标癌细胞, 以达到提高抗肿瘤疗效和降低细胞毒性药物不良事件的目的^[1]。随着非免疫原性单克隆抗体的研发, ADC 药物研究近年来飞速进展, 2011 年 8 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准第 1 种 ADC 药物维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV) 上市, 截至 2022 年底, 美国 FDA 批准上市的 ADC 药物共 15 种, 主要用于复发难治性恶性肿瘤的治疗, 已在多国临床应用, 其中 8 种药物在 2020 年前上

市, 恩美曲妥珠单抗 (ado-trastuzumab emtansine, TDM-1)、BV、奥星-艾诺妥珠单抗 (inotuzumab ozogamicin, IO)、戈沙妥珠单抗 (sacituzumab govitecan, SG) 等 4 种药物在我国批准上市^[2-4]。随着临床经验积累, 发现 ADC 药物可导致多种不良事件, 血液系统毒性是 ADC 药物常见不良反应之一, 主要为全血细胞计数降低和粒细胞减少等, 严重的血液系统毒性可使患者出血或感染危险指数增加, 影响用药周期^[5]。部分 ADC 药物的药品说明书中已提及血液系统不良事件, 但尚未见同类药品横向对比研究。因此, 全面关注目前临床使用多年的 8 种 ADC 药物相关血液系统不良事件特征具有积极意义。

美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse events reporting system, FAERS) 是目前开展药品不良事件数据挖掘研究应用最广泛的数据库之一。FAERS 数据库具有数据量大和对公众免费开放的特点,在一定程度上反映了真实世界中药品不良事件的发生情况^[6]。本研究基于 FAERS 数据库开展 ADC 药物相关血液系统不良事件数据挖掘研究,以期 ADC 药物的临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选取 FAERS 数据库 2011 年第 3 季度至 2022 年第 4 季度的美国信息交换标准代码 (American standard code for information interchange, ASCII) 数据进行分析。每季度的 ASCII 数据均包含数据库说明和 7 个子文件,子文件分别为患者人口统计和管理信息 (DEMO)、药物/生物信息 (DRUG)、不良事件编码 (REAC)、患者结局 (OUTC)、报告来源 (RPSR)、药物治疗开始和结束日期 (THER) 及诊断/适应证 (INDI)^[7]。

1.2 数据处理

去除重复的报告,病例号相同的报告保留最近提交的版本。将 DEMO 表映射到其他子文件中。采用美国 Vanderbilt 大学开发的 Medex_UIMA_1.3.7 系统进行药品名称标准化,商品名和缩写替换为通用名^[8]。FAERS 数据库中的药品不良事件依据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 24.1 版提供的定义编码。

1.3 数据筛选

部分药物上市时间较短,FAERS 数据库的上报数据较少,故选择临床使用多年的 8 种 ADC 药物作为目标药物,包括 BV、TDM-1、维汀-珀拉妥珠单抗 (polatuzumab vedotin, PV)、维汀-恩弗妥单抗 (enfortumab vedotin, EV)、德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan, TD)、SG、奥星-吉妥珠单抗 (gemtuzumab ozogamicin, GO) 和 IO。检索限定目标药物为首要怀疑 (primary suspected, PS) 药品。

ADC 药物已知的血液系统不良事件主要有中性粒细胞减少症、全血细胞减少和血小板减少症等^[5],基于已知血液系统不良事件通过标准

MedDRA 查询 (standard MedDRA query, SMQ) 检索得到相应的 SMQ 术语包括粒细胞缺乏症 (编码: 20000023) 和造血细胞减少症 (编码: 20000027)。然后采用 SMQ 的狭义检索方式获取 2 个 SMQ 的所有首选语 (preferred term, PT),对 8 种 ADC 药物引起的所有不良事件进行归类,共有 15 个 PT 属于这 2 个 SMQ,其中粒细胞缺乏症包括发热性中性粒细胞减少症 (PT 编码 10016288)、中性粒细胞减少症 (10029354)、全血细胞减少症 (10033661)、骨髓抑制 (10028584)、骨髓功能衰竭 (10065553)、发热性骨髓再生障碍 (10053213)、血细胞减少症 (10066274) 和粒细胞缺乏症 (10001507); 造血细胞减少症包括贫血 (10002034)、血小板减少症 (10043554)、白细胞减少症 (10024384)、淋巴细胞减少症 (10025327)、双系血细胞减少症 (10058956)、骨髓疾病 (10061729) 和血毒性 (10061188)。

1.4 统计学分析

1.4.1 描述性统计方法

计数资料以 $n (%)$ 表示,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示。

1.4.2 信号挖掘方法

采用比例失衡测量法基于经典的四格表上进行药物信号分析,包括报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和信息成分 (information component, IC) 法,IC 法灵敏度一般但特异度较高,能减少 ROR 法检出的假阳性信号,计算公式参考文献^[9]。当 ROR 法满足报告数 ≥ 3 、95% 置信区间 (CI) 下限 > 1 时,提示 1 个风险信号; IC 法阳性信号生成条件为 IC 值 95%CI 下限 (即 $IC_{0.25}$) > 0 。同时满足以上条件时,提示生成 1 个风险信号,信号生成即提示目标药物与血液系统不良事件之间存在统计学关联^[9]。采用 R. 4.1.3 软件和 Microsoft Excel 2021 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 不良事件报告情况

经过数据清洗,共收集到不良事件报告 40 802 466 份,检索得到以 8 种 ADC 药物为 PS 药品的不良事件报告 101 610 份,其中血液系统

不良事件报告 5 768 份，报告始于 2011 年。8 种 ADC 药物均发生血液系统不良事件，剔除原患疾病涉及血液系统的病例，主要为白血病、淋巴瘤等，所有不良事件报告数（目标事件报告数，构成比）分别为 BV 24 832 例（1 081 例，4.35%）、TDM-1 32 402 例（784 例，2.42%）、SG 7 197 例（399 例，8.94%）、TD 8 426 例（325 例，4.46%）、EV 6 121 例（222 例，6.86%）、PV 11 403 例（81

例，9.92%）、GO 5 196 例（71 例，6.70%）、IO 5 949 例（69 例，9.01%）。在性别方面，TDM-1、SG 相关血液系统不良事件报告中女性较多，EV 相关报告中男性较多，其他药物报告性别比例接近。在年龄方面，EV 和 PV 报告中老年人占比居多，其他药物因缺失数据较多，无法评估年龄差异。本研究病例报告主要来自美国、日本及法国。见表 1。

表1 ADC相关血液系统不良事件报告基本信息 [n(%)]

Table 1. Basic information of ADC related hematologic adverse event reports [n(%)]

项目	BV	TDM-1	TD	GO	IO	EV	PV	SG
性别								
男	344 (31.82)	9 (1.15)	100 (30.77)	29 (40.85)	37 (53.62)	171 (77.03)	33 (40.74)	49 (12.28)
女	308 (28.49)	687 (87.63)	154 (47.38)	23 (32.39)	24 (34.78)	43 (19.37)	41 (50.62)	338 (84.71)
不清楚	429 (30.69)	88 (11.22)	71 (21.85)	19 (26.76)	8 (11.59)	8 (3.60)	7 (8.64)	12 (3.01)
年龄 (岁)								
0~<18	78 (7.22)	27 (3.44)	71 (21.85)	7 (9.86)	13 (18.84)	29 (13.06)	5 (6.17)	145 (36.34)
18~65	349 (32.28)	453 (57.78)	98 (30.15)	32 (45.07)	27 (39.13)	45 (20.27)	18 (22.22)	138 (34.59)
>65	160 (14.80)	105 (13.39)	94 (28.92)	11 (15.49)	7 (10.14)	134 (60.36)	51 (62.96)	84 (21.05)
不清楚	493 (45.61)	199 (25.38)	62 (19.08)	21 (29.58)	22 (31.88)	14 (6.31)	7 (8.64)	32 (8.02)
转归								
死亡	78 (7.22)	102 (13.01)	88 (27.08)	12 (16.90)	8 (11.59)	54 (24.32)	22 (27.16)	84 (21.05)
生命危险	349 (32.28)	24 (3.06)	29 (8.92)	3 (4.23)	3 (4.35)	5 (2.25)	1 (1.23)	37 (9.27)
残疾	160 (14.80)	4 (0.51)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.47)	1 (0.25)
需采取必要措施防止永久性损伤	493 (45.61)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
住院或住院时间延长	417 (39.23)	180 (22.96)	80 (24.62)	31 (43.66)	28 (40.58)	72 (32.43)	23 (28.40)	134 (33.58)
其他严重不良事件	262 (24.24)	436 (55.61)	100 (30.77)	25 (35.21)	30 (43.48)	89 (40.09)	33 (40.74)	127 (31.83)
不清楚	145 (13.41)	38 (4.85)	28 (62.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.90)	0 (0.00)	16 (4.01)
报告国家 (前3位)								
美国	233 (21.55)	162 (20.66)	106 (32.62)	15 (21.30)	7 (10.14)	132 (59.46)	4 (4.94)	86 (21.55)
日本	151 (13.97)	-	143 (44.00)	20 (28.17)	-	49 (22.07)	43 (53.09)	-
法国	148 (13.69)	-	-	7 (9.86)	6 (8.70)	17 (7.66)	-	150 (37.59)
英国	-	82 (10.46)	-	-	-	-	5 (6.17)	-
意大利	-	80 (10.20)	-	-	-	-	-	-
巴西	-	-	13 (4.00)	-	34 (49.28)	-	-	-
加拿大	-	-	-	-	-	-	-	37 (9.27)
报告数	1 081	784	325	71	69	222	81	399

8种ADC药物报告适应证情况如下: BV报告有明确适应证921例(85.20%),确定分型为霍奇金淋巴瘤850例(92.29%); TDM-1报告适应证为乳腺癌734例(93.62%),其中,注明局部晚期或转移性乳腺癌263例(35.83%)、HER2阳性乳腺癌237例(32.29%); TD报告有明确适应证271例(83.38%),其中乳腺癌145例(53.51%)、胃癌97例(35.79%); GO报告有明确适应证9例(12.68%); IO报告有明确适应证10例(14.49%); EV报告有明确适应证158例(71.17%),确定分型为移行细胞癌115例(72.78%); PV报告有明确适

应证4例(4.94%); SG报告适应证为乳腺癌253例(63.41%),其中注明三阴乳腺癌180例(71.15%)。

2.2 SMQ信号检测结果

经ROR法信号检验,8种ADC药物检出与血液系统不良事件存在关联,涉及报告病例5750例,其中粒细胞缺乏症涉及3423例,ROR法和IC法均提示阳性信号。信号强度(ROR值)从强到弱的药品依次为SG、GO、BV、PV、EV、TD、IO和TDM-1;造血细胞减少症涉及2327例,信号从强到弱的药品依次为IO、SG、BV、EV、PV、TD、TDM-1和GO。见表2。

表2 8种ADC药物相关血液系统不良事件SMQ信号检测结果

Table 2. SMQ signal monitoring results of 8 ADC drug related hematologic adverse events

SMQ	药物	报告数	ROR (95%CI)	IC-2SD
粒细胞缺乏症	SG	497	12.89 (11.77, 14.12)	3.43
	GO	251	9.76 (8.59, 11.08)	2.99
	BV	1126	8.95 (8.45, 9.52)	2.87
	PV	472	8.31 (7.58, 9.11)	2.84
	EV	251	8.22 (7.24, 9.33)	2.76
	TD	271	6.39 (5.66, 7.21)	2.43
	IO	166	5.52 (4.73, 6.44)	2.17
	TDM-1	410	2.46 (2.23, 2.72)	1.14
造血细胞减少症	IO	370	5.65 (5.10, 6.27)	2.29
	SG	211	4.33 (3.77, 4.96)	1.86
	BV	605	4.21 (3.88, 4.57)	1.92
	EV	169	3.67 (3.15, 4.28)	1.61
	PV	659	3.50 (3.24, 3.78)	1.66
	TD	105	3.47 (2.86, 4.21)	1.46
	TDM-1	111	3.11 (2.58, 3.75)	1.32
	GO	97	2.79 (2.28, 3.41)	1.15

2.3 PT信号检测结果

基于PT层级进行不良事件信号检测,共检出以下8种ADC药物的15个PT信号,其中BV共检出15个PT信号,TDM-1检出10个,TD8个,GO7个,IO11个,EV10个,PV11个,SG13个,见图1。

2.4 不良事件发生时间

8种ADC药物相关血液系统不良事件的发生时间分析显示,TD、IO和SG用药首日事件发生数占总例数的40%以上;TD、GO、IO、EV、PV和SG发生血液系统不良事件中位时间在1个给药疗程(21d)之内,见表3。

2.5 不良事件死亡结局

8种ADC药物相关死亡报告数及占该药目标事件的比例为BV179例(16.84%),TDM-1102例(13.01%),TD88例(27.08%),GO12例(16.90%),IO8例(11.59%),EV54例(24.32%),PV22例(27.16%),SG84例(21.05%)。

3 讨论

自2011年美国批准首种ADC药物以来,作为肿瘤精准治疗的热门领域,ADC药物迅速发展并应用于临床,2020年以来我国批准了BV、TDM-1、SG和IO上市^[1]。由于每种ADC药物的

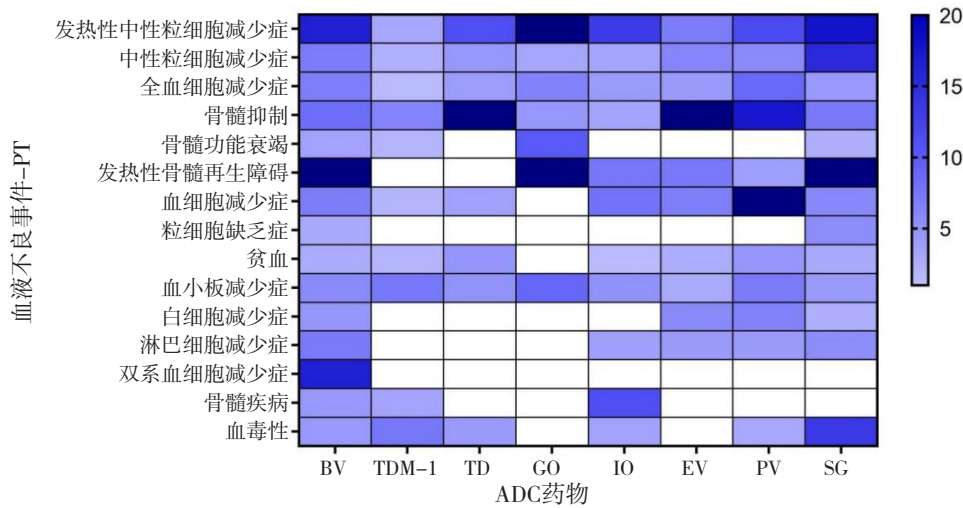


图1 ADC药物相关血液系统不良事件ROR热图

Figure 1. ROR heat map of ADC drug related hematologic adverse events

注: BV: 维布妥昔; TDM-1: 恩美曲妥珠; TD: 德曲妥珠; GO: 奥星吉妥珠; IO: 奥星艾诺妥珠; EV: 维汀恩弗妥; PV: 维汀珀拉妥珠; SG: 戈沙妥珠; 每个小格的颜色代表着不良事件信号的ROR值, ROR值越大, 颜色越深, 白色代表该“药品-PT分类组合”“未探测到有效信号”, 即不能同时满足ROR法和IC法检测条件

表3 8种ADC药物相关血液系统不良事件的发生时间 [n, n(%), M(P₂₅, P₇₅)]

Table 3. Time of occurrence of 8 ADC drug related hematologic adverse events[n, n(%), M(P₂₅, P₇₅)]

项目	BV	TDM-1	TD	GO	IO	EV	PV	SG
报告数	385	301	210	33	26	123	43	283
用药首日	104	68	18	6	13	13	15	117
发生数	(27.01)	(22.59)	(88.57)	(18.18)	(50.00)	(10.57)	(34.88)	(41.34)
发生时间	24	71	0	6	1	13	20	7
(d)	(0, 75)	(3, 168)	(0, 0)	(3, 9)	(0, 9)	(7, 20)	(0, 42)	(0, 7)

抗体和细胞毒性药物均不同, 研究 ADC 药物不良事件总体发生情况和具有特定意义不良事件是其安全性管理的重要内容。文献^[3,5]提到 ADC 药物具有血液系统不良反应、输注相关反应、神经毒性、肝毒性、肺毒性、消化系统疾病、心脏毒性、感染、皮肤和皮下组织疾病、肿瘤溶解综合征、代谢性毒性、眼部疾病和中枢毒性等。本研究基于 FAERS 数据库对 ADC 药物的血液安全性进行上市后评价, 为临床应用提供借鉴和参考。

3.1 报告病例信息

在不良事件报告例数方面, TDM-1 和 BV 例数较高, 与这 2 种药物上市时间较早有关, 在性别方面, TDM-1、SG 报告中女性较多, EV 报告中男性较多, 其他药物报告中性别比例接近, 符合 ADC 药物治疗患者性别分布的特征^[10-11]。在年龄方面, 除 PV 报告中老年人较多外, 其他药物的报告中因缺失数据较多, 无法判断年龄差异。

3.2 ADC与血液系统不良事件

8 种 ADC 药物均检出与血液系统不良事件

有效信号, 涉及报告病例 5 750 例。粒细胞缺乏症的信号按强度大小 (ROR 值) 的药品依次为 SG、GO、BV、PV、EV、TD、IO 和 TDM-1; 造血细胞减少症的信号按强度大小 (ROR 值) 的药品依次为 IO、SG、BV、EV、PV、TD、TDM-1 和 GO。8 种 ADC 药物的 15 个 PT 信号, 其中 BV 共检出 15 个 PT 信号, TDM-1 检出 10 个, TD 8 个, GO 7 个, IO 11 个, EV 10 个, PV 11 个, SG 13 个, 其中发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少症、全血细胞减少症、骨髓抑制和血小板减少症在所有药物中均检出有效信号; 除 GO 外, 其他药物均检出血细胞减少症和贫血; 双系血细胞减少症仅 BV 检出有效信号; 除 TDM-1 和 TD 外其他药物均检测出发热性骨髓障碍; 粒细胞缺乏症仅 BV 和 SG 检出有效信号; 除 GO 和 EV 外其他药物均检测出血毒性。综上, TD 和 TDM-1 在 SMQ 层级信号强度均在后 3 位, PT 层面检出有效信号数也小于其他药物。

《抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专

家共识(2020版)》^[1]指出,本研究分析的8种ADC药物均具有血液系统不良反应,主要表现为血细胞减少症和中性粒细胞减少症。研究^[12]显示,在全球人群中,使用T-DM1治疗的患者所有级别的血小板减少症发生率为20%~38%;BV、TD、SG会导致中性粒细胞减少;GO和IO会引起血小板减少症、中性粒细胞减少症^[13-14];PV会引起白细胞减少症和贫血;EV会引起贫血^[15-16],均与本研究检测结果一致。值得关注的是本研究发现8种药物存在相同的不良事件,如骨髓抑制、发热性中性粒细胞减少症和血小板减少症,其中骨髓抑制在既往研究和说明书中未提及,其可使机体造血功能失常,血细胞生成减少,临床表现为白细胞、血小板和红细胞减少等^[17];发热性中性粒细胞减少症可导致发生机会性感染,严重者可导致脓毒综合征、感染性休克、甚至死亡等严重并发症^[18];血小板减少则会增加出血风险^[19];这些不良事件均会使治疗复杂化,影响患者生活质量,甚至导致治疗失败或严重感染引起死亡。故在临床应用ADC药物时,用药前需常规开展全血细胞检测,对全血细胞、中性粒细胞和血小板等较低的患者应慎重使用或者暂停使用ADC药物,用药过程中应定期监测血细胞计数,必要时及时停药、诊断和治疗。

3.3 小结

自发报告系统的分析是一个有用识别可能信号的方法,FAERS数据库是最大的数据来源之一。然而本研究有一定的局限性:①FAERS数据库存在缺失信息和重复的条目,虽然本研究纠正了错误数据和手动删除的重复项,但仍可能存在一定偏倚;②比例失衡法的数值提示有效信号,仅有统计学意义,并不意味着在临床实践中不良事件与ADC药物是确切相关的,且每份报告并不总是包含完整的信息以正确评估一个事件,因此,这些值仅提供安全性信号但不是真正的风险;③FAERS数据库中上市后药品的数据均为自发报告,不能用来计算不良事件的发生率^[20];④本研究中部分药物报告例数较少,报告例数的差异会导致假阳性信号和各药物之间可比性降低。

总之,本研究首次使用FAERS数据库对ADC药物相关血液系统不良事件进行信号分析,结果显示8种ADC药物可能引起血液系统不良事件,不良事件可在用药当日发生,也可能在用药

疗程中发生,可能会导致严重后果,因此,临床使用ADC药物前进行全血细胞计数检查,对于不符合治疗要求的患者应慎重用药,待血液指标恢复正常或给予支持治疗恢复正常后方可用药。在治疗期间定期监测血细胞计数,同时考虑预防性用药进行二级预防。由于数据库和检测方法的局限性,仍然需要长期研究验证以上结论,进一步了解ADC药物的安全性。

参考文献

- 1 李博乐,冯红蕾,魏枫,等.肿瘤抗体药物偶联物的研发进展和挑战[J].中国肿瘤临床,2022,49(16):850-857. [Li BL, Feng HL, Wei F, et al. Progress and challenges in the research and development of tumor antibody drug conjugates[J]. Chinese Clinical Oncology, 2022, 49 (16): 850-857.] DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211914.
- 2 Gauzy-Lazo L, Sassoon I, Brun MP. Advances in antibody-drug conjugate design: current clinical landscape and future innovations[J]. SLAS Discov, 2020, 25(8): 843-868. DOI: 10.1177/2472555220912955.
- 3 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会,国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会,国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,等.抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(1):1-15. DOI: 10.12037/YXQY.2021.01-01.
- 4 中国药学会医院药专业委员会,中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会.抗体偶联药物安全性跨学科管理中国专家共识[J].中国医院药学杂志,2023,43(1):1-10,60. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.01.01.
- 5 董元鸽,杨瑒,张晓菊,等.抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版)-不良反安全管理解读[J].军事护理,2022,39(11):41-43. [Dong YG, Yang C, Zhang XJ, et al. Expert Consensus on the Clinical Application of Antibody Drug Couplers in the Treatment of Malignant Tumors (2020 Edition) - interpretation of adverse reaction safety management[J]. Military Nursing, 2022, 39(11): 41-43.] DOI: 10.3969/j.issn.2097-1826.2022.11.011.
- 6 Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs--a review[J]. Pediatr Ann, 2015, 44(2): e36-e42. DOI: 10.3928/00904481-20150203-10.

- 7 Marwitz K, Jones SC, Kortepeter CM, et al. An evaluation of postmarketing reports with an outcome of death in the US FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Drug Saf*, 2020, 43(5): 457–465. DOI: 10.1007/s40264-020-00908-5.
- 8 吴斌, 吴逢波, 罗敏, 等. MedEx 在 FAERS 药品名称标准化中的应用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(19): 1989–1992. [Wu B, Wu FB, Luo M, et al. The application of MedEx in the standardization of FAERS drug names[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2019, 39(19): 1989–1992.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacyj.2019.19.16.
- 9 Dong Z, Ye X, Chen C, et al. Thromboembolic events in Janus kinase inhibitors: a pharmacovigilance study from 2012 to 2021 based on the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(9): 4180–4190. DOI: 10.1111/bcp.15361.
- 10 SantaMaria CA, Wolff AC. Antibody–drug conjugates in breast cancer: searching for magic bullets[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4): 732–735. DOI: 10.1200/JCO.22.02217.
- 11 Mjaess G, Aoun F, Rassy E, et al. Antibody–drug conjugates in prostate cancer: where are we?[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2023, 21(1): 171–174. DOI: 10.1016/j.clgc.2022.07.009.
- 12 Liu F, Ke J, Song Y. TDM–I–induced thrombocytopenia in breast cancer patients: new perspectives[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110407. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110407.
- 13 Kantarjian HM, Stock W, Cassaday RD, et al. Inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the INO–VATE Trial: CD22 pharmacodynamics, efficacy, and safety by baseline CD22[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2742–2754. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2399.
- 14 Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 740–753. DOI: 10.1056/NEJMoa1509277.
- 15 McGregor BA, Sonpavde G. Enfortumab vedotin, a fully human monoclonal antibody against Nectin 4 conjugated to monomethyl auristatin E for metastatic urothelial Carcinoma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(10): 821–826. DOI: 10.1080/13543784.2019.1667332.
- 16 Masters JC, Nickens DJ, Xuan D, et al. Clinical toxicity of antibody drug conjugates: a meta–analysis of payloads[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1): 121–135. DOI: 10.1007/s10637-017-0520-6.
- 17 Abbas F, El KM, Shaheen IS, et al. Drug–induced myelosuppression in kidney transplant patients[J]. *Exp Clin Transplant*, 2021, 19(10): 999–1013. DOI: 10.6002/ect.2020.0100.
- 18 Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile neutropenia[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023: 1
- 19 Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, et al. Drug–induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(3): 264–274. DOI: 10.1055/s-0039-1697930.
- 20 van De Ven NS, Pozniak AL, Levi JA, et al. Analysis of pharmacovigilance databases for dolutegravir safety in pregnancy[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(12): 2599–2606. DOI: 10.1093/cid/ciz684.

收稿日期: 2023 年 04 月 28 日 修回日期: 2023 年 08 月 15 日

本文编辑: 杨燕 周璐敏