

基于FARES数据库的贝利尤单抗ADE风险信号挖掘[△]

李莉^{1*}, 杨卓¹, 蔡江晖¹, 陈力², 梁华^{1#}(1.电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院药剂科, 成都 611731; 2.四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3024-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.14



摘要 目的:挖掘贝利尤单抗相关不良事件(ADE)的风险信号,为该药的安全合理使用提供参考。方法:收集美国FDA不良事件报告系统(FAERS)中2015年第1季度至2021年第1季度的贝利尤单抗相关ADE报告。利用报告比值比(ROR)法和英国药品和保健品管理局的综合标准法(以下简称“MHRA法”),设定阈值为报告数>3且ROR值的95%CI下限>1(ROR法)和比例报告比值(PRR)>2且 $\chi^2>4$ (MHRA法),挖掘贝利尤单抗相关的ADE风险信号。采用《国际医学用语词典》的首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对ADE报告进行归纳、分析。结果与结论:共筛选出以贝利尤单抗单药为首要怀疑药物的ADE报告3 529份,其中女性患者(90.31%)远远多于男性(6.15%);患者年龄集中于18~59岁(41.80%);严重ADE报告有1 234份(34.97%),以住院或住院时间延长为主;报告者大部分为消费者或其他非医疗专业人员(81.84%);上报地区主要为北美洲(70.39%),主要上报国家为美国(2 029份)。从3 529份报告中共挖掘出180个PT,除与原发疾病相关PT(系统性红斑狼疮、疼痛、关节痛、发热、体质量降低、肿胀、口咽疼痛等)外,报告数较多的为用药错误相关PT(产品漏用/漏服、产品给予时间表不当、用药剂量不足、产品可获性问题等)和感染相关PT(流行性感冒、尿路感染、感染、鼻窦炎等);涉及26个SOC,报告数排序前10位的SOC为各类损伤、中毒及手术并发症(2 225份),感染及侵袭类疾病(1 247份),全身性疾病及给药部位各种反应(1 196份),各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(1 195份),各种手术及医疗操作(515份)等。ADE报告数排序第1位的SOC(各类损伤、中毒及手术并发症)中的PT均与用药错误相关,ADE报告数排序第2位的SOC(感染及侵袭类疾病)中的带状疱疹、肾脏感染和蜂窝织炎均未被贝利尤单抗药品说明书收录,临床关注的各类神经系统疾病、免疫系统疾病、精神疾病和良性、恶性及性质不明(包括囊状和息肉状)的肿瘤等SOC中的大部分PT亦未被贝利尤单抗药品说明书收录。建议临床在使用贝利尤单抗时应尽量避免用药错误,警惕患者出现带状疱疹、肾脏感染、蜂窝织炎以及各类神经系统疾病、免疫系统疾病、精神疾病等相关不良反应;此外,恶性肿瘤或有相关病史的患者应谨慎使用贝利尤单抗。**关键词** 贝利尤单抗;美国FDA药物不良事件报告系统;风险信号挖掘;报告比值比法;英国药品和保健品管理局的综合标准法

ADE Risk Signal Mining Related to Belimumab Based on the FARES Database

LI Li¹, YANG Zhuo¹, CAI Jianghui¹, CHEN Li², LIANG Hua¹(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated to Women's and Children's Hospital, University of Electronic Science and Technology of China/Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu 611731, China; 2. Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

tinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer(EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):239-246.

[23] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2443-2450.

[24] TRUCCI V M, VEECK E B, MOROSOLLI A. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy[J]. *Revista Odontologica*, 2009, 24(3):309-314.

[25] MAEMONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2380-2388.

[26] WIND S, SCHNELL D, EBNER T, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of afatinib[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(3):235-250.

[27] SPRAGGS C F, BUDDE L R, BRILEY L P, et al. HLA-DQA1*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6):667-673.

[28] MATSUNO O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches[J]. *Respir Res*, 2012, 13(1):39.

△ 基金项目:四川省科学技术厅软科学研究项目(No.2019JDR0163)
* 副主任药师, 硕士。研究方向:药物不良反应监测、医院药事管理。电话:028-61866000。E-mail:4488498@qq.com
通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理。电话:028-61866000。E-mail:449019848@qq.com

(收稿日期:2021-08-11 修回日期:2021-11-08)
(编辑:陈宏)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical safe and rational use of belimumab by mining the risk signals of adverse drug event (ADE). METHODS: ADE reports related to belimumab were collected from FDA adverse event reporting system (FAERS) from the first quarter of 2015 to the first quarter of 2021. The reporting odds ratio (ROR) method and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method were adopted to mine the ADE risk signals related to belimumab, setting the threshold as the number of reports >3 and the lower limit of 95% CI >1 (ROR method) and the proportional reporting ratio (PRR) >2 , and $\chi^2 >4$ (MHRA method). ADEs were counted and classified by using the preferred system organ class (SOC) and preferred term (PT) of *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 3 529 ADE reports with belimumab as the primary suspicious drug were screened, in which female patients (90.31%) were much more than male patients (6.15%); age distribution was concentrated in 18-59 years old (41.80%). There were 1 234 cases (34.97%) of severe ADE reports, mainly involving hospital or prolonged hospital stay. Most of the reporters were consumers or other non-medical professionals (81.84%). North America reported the most (70.39%) and the main reporting country was the United States (2 029 reports). A total of 180 PTs were mined from 3 529 reports, in addition to PTs associated with primary disease (systemic lupus erythematosus, pain, arthralgia, pyrexia, weight decreased, swelling, oropharyngeal pain, etc.), PTs related to medication error (product dose omission, inappropriate schedule of product administration, underdose, product availability issue, etc.) and PTs related to infection (influenza, urinary tract infection, infection, sinusitis, etc.) were reported in a large number of cases. Twenty-six SOC were involved, the top 10 SOC in ADE reports were all kinds of injuries, poisoning and surgical complications (2 225 reports), infections and infectious diseases (1 247 reports), general disorders and administration site conditions (1 196 reports), musculoskeletal and connective tissue disorders (1 195 reports), surgical and medical procedures (515 reports), etc. PTs in SOC in the first place (all kinds of injuries, poisoning and surgical complications) of ADE reports were all related to medication error; herpes zoster, kidney infection and cellulitis in SOC in the second place (infections and infectious diseases) of ADE reports were not included in the drug instruction of belimumab; most PTs in SOC such as various nervous system diseases, immune system diseases, mental diseases, benign, malignant and unknown tumors (including cystic and polypoid) which were taken attention in clinic were not included in the drug instruction of belimumab. It is suggested to avoid medication errors as far as possible in clinical use of belimumab, and to guard against adverse reactions such as herpes zoster, kidney infection, cellulitis and various nervous system diseases, immune system diseases and mental diseases. In addition, the patients with malignant tumor or related history should use belimumab carefully.

KEYWORDS Belimumab; FDA adverse drug event reporting system; Risk signal mining; Reporting odds ratio method; Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency method

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种系统性自身免疫性疾病, 以反复复发与缓解为主要临床特点。SLE 可影响全身多个系统和脏器, 在发病早期即可造成广泛的器官损害, 严重影响患者生存质量; 如不及时治疗, 会造成受累脏器的不可逆损害, 最终导致患者死亡。SLE 的病因复杂, 与遗传、性激素、环境 (如病毒与细菌感染) 等多种因素有关^[1]。有研究指出, SLE 患病率的地域差异较大, 目前全球 SLE 患病率为 0~2.41‰; 我国 SLE 患病率为 0.3‰~0.7‰, 男女患病比例为 1:12~1:10^[2]。我国 SLE 的患病率居世界第 2 位, 患病人数超过 100 万, 且出现狼疮肾炎的比例高达 47.4%, 另有神经精神狼疮、肺动脉高压等脏器受累表现^[3]。有研究显示, 我国 30 岁左右发病的 SLE 患者中有 50% 以上死于 60 岁之前, 前期死因主要是感染、神经精神狼疮、狼疮肾炎等, 后期死因主要是肿瘤、心脑血管疾病等^[4]。目前, SLE 的治疗主要依赖于糖皮质激素和免疫抑制剂等, 但有相当一部分的患者对此治疗的反应不佳, 或者长期使用糖皮质激素和免疫抑制剂后出现库欣综合征、溃疡、骨髓抑制、肝脏损伤等不良反应^[5]。

贝利尤单抗是一种人源性单克隆抗体, 也是一种可溶性 B 淋巴细胞刺激因子的特异性抑制剂, 其可通过阻断可溶性 B 淋巴细胞刺激因子与 B 细胞表面受体的结合来抑制 B 细胞的存活, 让更多的自身反应性 B 细胞发生凋亡, 从而减少自身抗体, 最终达到治疗 SLE 的目的^[6]。2011 年 3 月, 贝利尤单抗在美国获批上市, 成为自 1955 年以来美国 FDA 批准用于治疗 SLE 的第 1 个药物, 以及全球首个治疗 SLE 的生物靶向制剂。2019 年 4 月, 贝利尤单抗在美国获批用于 5 岁及以上 SLE 儿童患者, 成为唯一一种可同时治疗成人和儿童 SLE 的药物^[7]。同年 7 月, 贝利尤单抗在我国获批上市。2020 年 12 月, 贝利尤单抗获得我国国家药品监督管理局批准, 用于治疗儿童 SLE, 并同月被国家医疗保障局纳入 2020 年《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》。

有研究显示, 药物不良事件 (adverse drug event, ADE) 自发呈报系统数据库是挖掘药物不良反应信号的主要数据来源^[8]。因为美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 数据库的数据来源于美国境内外的卫生健康工作人员或患者, 属

于自发呈报系统数据库,可在一定程度上反映真实世界中药物ADE的发生情况;此外,由于各国患者均可直接在该数据库中上报ADE,因此可有助于挖掘难以在上市前药物临床研究中发现的罕见不良反应^[9]。贝利尤单抗自上市以来,其安全性问题一直是临床关注的重点。贝利尤单抗最常见的不良反应为恶心、腹泻、发热、鼻咽炎、支气管炎、失眠、肢体疼痛、抑郁、偏头痛等^[10]。加拿大卫生部曾发文指出,使用贝利尤单抗治疗可能会出现严重的超敏反应,甚至可能危及患者生命^[11]。国内也有研究显示,使用贝利尤单抗治疗有发生精神、神经系统不良反应的风险^[12]。因为贝利尤单抗在我国临床上的使用时间较短,安全性研究数据较少,所以本研究拟利用FAERS数据库中的相关数据挖掘贝利尤单抗在真实世界中的ADE风险信号,旨在为该药的安全合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集FAERS数据库(<https://fis.fda.gov/extensions/fpd-qde-faers/fpd-qde-faers.html>)中2015年第1季度至2021年第1季度共25个季度的一般ADE报告,将其导入MySQL 5.7中,以贝利尤单抗的通用名“belimumab”和商品名“Benlysta”为检索词进行筛选,剔除重复报告,得到以贝利尤单抗单药为首要怀疑药物的ADE报告。

1.2 数据挖掘

对纳入ADE报告中的患者基本信息、严重ADE、报告者信息、上报国家/地区等信息进行描述性分析。采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和英国药品和保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)的综合标准法(以下简称“MHRA法”)挖掘贝利尤单抗相关的ADE风险信号。基于经典的比值失衡测量法的四格表(表1),按下式分别计算ROR值及其95%置信区间(confidence interval, CI)、比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR)及其 χ^2 值, $ROR = (a/c)/(b/d)$, $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$, $PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$, $\chi^2 = \frac{(|ad-bc|-n/2)^2n}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$ ($n=a+b+c+d$)。设定目标药物相关风险信号的阈值如下:报告数(a) >3 且ROR值的95%CI下限 >1 (ROR法)和PRR值 >2 且 $\chi^2 > 4$ (MHRA法),符合上述条件者表明目标药物与特定风险信号间可能存在因果关系;ROR值及PRR值越大,信号就越强,说明目标药物与目标ADE之间的相关性越强^[13]。

表1 比值失衡测量法的四格表

Tab 1 Four-fold table of disproportionality measurement

药物种类	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

1.3 数据标准化处理

按照《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*)(23.0版)中药品不良反应术语集的首选系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred terms, PT)对纳入的贝利尤单抗相关ADE报告进行归纳、分析,其中SOC为风险信号的类别,PT为风险信号的标准名称。

2 结果

2.1 ADE报告的基本情况与严重ADE的构成情况

FAERS数据库中,2015年第1季度至2021年第1季度共25个季度的ADE报告共有25 813 158份,从中筛选出以贝利尤单抗单药为首要怀疑药物的ADE报告共3 529份。在3 529份ADE报告中,女性患者(90.31%)远远多于男性(6.15%);年龄集中分布于18~59岁(41.80%);体质量不详者占比(70.02%)较大;严重ADE报告有1 234份(34.97%),以住院或住院时间延长为主;报告者大部分为消费者或其他非医疗专业人员(81.84%);上报地区主要为北美洲(70.39%),其次为拉丁美洲(19.16%)、欧洲(6.21%)等;主要上报国家为美国(2 029份)。结果见表2、表3。

表2 贝利尤单抗相关ADE报告的基本情况与严重ADE的构成情况($n=3 529$)

Tab 2 General information of ADE reports related to belimumab and composition of severe ADEs ($n=3 529$)

类别	报告数/份	占比,%
性别		
男	217	6.15
女	3 187	90.31
未知	125	3.54
年龄,岁		
0~17	25	0.71
18~59	1 475	41.80
≥ 60	230	6.52
未知	1 799	50.98
体质量,kg		
< 50	74	2.10
50~100	879	24.91
> 100	105	2.98
不详	2 471	70.02
报告者		
消费者或其他非医疗专业人员	2 888	81.84
医师	257	7.28
其他医疗专业人员	255	7.23
药师	99	2.81
未知	30	0.85
严重ADE		
死亡	209	5.92
危及生命	69	1.96
住院或住院时间延长	881	24.96
残疾	71	2.01
先天畸形	4	0.11

表3 贝利尤单抗相关 ADE 报告的上报国家/地区分布

Tab 3 Distribution of reporting countries/regions in ADE reports related to belimumab

地区	报告数,份(%)	本地区上报国家数	报告最多的国家(报告数,份)
北美洲	2 484(70.39)	3	美国(2 029)
拉丁美洲	676(19.16)	5	巴西(594)
欧洲	219(6.21)	19	法国(62)
亚洲	132(3.74)	10	日本(99)
大洋洲	1(0.03)	1	澳大利亚(1)
非洲	1(0.03)	1	牙买加(1)
不详	16(0.45)		

2.2 ADE 报告中风险信号的挖掘结果

2.2.1 PT 从 3 529 份贝利尤单抗相关 ADE 报告中挖掘出风险信号(PT)180 个,报告数排序前 20 位的 PT 见表 4(因同一 ADE 报告可能涉及多个 PT,故合计值 > 3 529)。由表 4 可见,除与原发疾病相关的 PT(SLE、疼痛、关节痛、发热、体质量降低、肿胀、口咽疼痛等)外,报告较多的为用药错误相关的 PT(产品漏用/漏服、产品给予时间表不当、用药剂量不足、产品可获性问题等)和感染相关的 PT(流行性感胃、尿路感染、感染、鼻窦炎等),其中贝利尤单抗药品说明书未收录的风险信号有体质量降低、口咽疼痛。

表 4 美国 FAERS 数据库中贝利尤单抗相关 ADE 报告数排序前 20 位的 PT(n=3 529)

Tab 4 PTs of the top 20 ADE reports related to belimumab in the FAERS database(n=3 529)

PT	报告数,份	占比,%	ROR 值(95%CI)	PRR 值(χ ²)
SLE	618	17.51	74.13(68.66,80.04)	71.98(47 075.41)
疼痛(pain)	474	13.43	2.04(1.86,2.23)	2.02(245.78)
产品漏用/漏服(product dose omission)	437	12.38	5.57(5.07,6.12)	5.49(1 600.53)
可导致用药错误的情况或信息 (circumstance or information capable of leading to medication error)	374	10.60	38.63(34.82,42.86)	38.05(13 031.27)
关节痛(arthralgia)	337	9.55	2.27(2.05,2.52)	2.26(257.56)
产品给予时间表不当(inappropriate schedule of product administration)	335	9.49	7.11(6.38,7.92)	7.02(1 722.22)
发热(pyrexia)	325	9.21	2.41(2.16,2.69)	2.39(263.55)
药品漏用/漏服(drug dose omission)	314	8.90	2.57(2.30,2.87)	2.55(296.67)
流行性感胃(influenza)	272	7.71	4.33(3.82,4.90)	4.29(635.56)
体质量降低(weight decreased)*	270	7.65	2.28(2.02,2.57)	2.26(190.64)
尿路感染(urinary tract infection)	220	6.23	3.03(2.66,3.47)	3.02(296.63)
用药剂量不足(underdose)	218	6.18	5.39(4.72,6.16)	5.35(768.73)
产品可获性问题(product availability issue)	214	6.06	67.82(59.03,77.91)	67.23(13 131.52)
药品给予时间表不当(inappropriate schedule of drug administration)	195	5.53	3.72(3.23,4.29)	3.70(383.97)
住院治疗(hospitalisation)	195	5.53	2.94(2.56,3.39)	2.93(247.69)
用药过量(overdose)	181	5.13	2.66(2.30,3.08)	2.65(185.93)
感染(infection)	162	4.59	2.41(2.05,2.85)	2.41(116.73)
鼻窦炎(sinusitis)	153	4.34	2.91(2.45,3.45)	2.90(165.12)
肿胀(swelling)	109	3.09	2.78(2.30,3.36)	2.77(123.31)
口咽疼痛(oralpharyngeal pain)*	106	3.00	2.46(2.03,2.98)	2.45(88.53)

注: * 表示贝利尤单抗药品说明书中未收录

Note: * indicates not included in the drug instructions of belimumab

2.2.2 SOC 根据 MedDRA 对 180 个 PT 进行 SOC 分类排序,结果发现,3 529 份贝利尤单抗相关 ADE 报告共涉及 26 个 SOC,报告数排序前 10 位的 SOC 见图 1(因同一 ADE 报告可能涉及多个 SOT,故合计值 > 3 529)。由图 1 可见,贝利尤单抗相关 ADE 报告的主要 SOC 为各类损伤、中毒及手术并发症(2 225 份),其次为感染及侵袭类疾病(1 247 份)、全身性疾病及给药部位各种反应(1 196 份)、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(1 195 份)、各种手术及医疗操作(515 份)等。

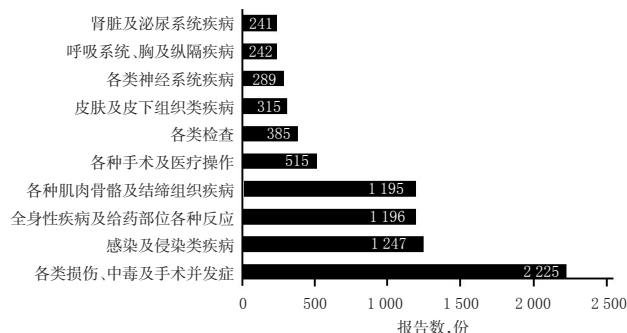


图 1 贝利尤单抗相关 ADE 报告数排序前 10 位的 SOC

Fig 1 SOC of top 10 ADE reports related to belimumab

2.2.3 重点 SOC 的 PT 分布 因报告数排序第 3、4 位 SOC 的大部分风险信号与贝利尤单抗治疗的原发疾病相关^[4],因此本研究选择报告数排序第 1、2 位的 SOC(各类损伤、中毒及手术并发症,感染及侵袭类疾病)以及临床关注的各类神经系统疾病、免疫系统疾病、精神疾病和良性、恶性及性质不明(包括囊状和息肉状)的肿瘤为重点 SOC 进行分析,其 PT 分布见表 5(因同一 ADE 报告可能涉及多个 SOC、PT,故合计值 > 3 529)。

3 讨论

3.1 ADE 报告基本情况

在 3 529 份 ADE 报告中,女性患者远远多于男性患者,这与贝利尤单抗治疗的原发疾病多发于女性相关^[4]。年龄集中分布于 18~59 岁的青壮年。主要上报地区为北美洲,这与贝利尤单抗上市地区相关。

3.2 严重 ADE 构成情况

在 3 529 份 ADE 报告中,严重 ADE 报告有 1 234 份(34.97%),以住院或住院时间延长为主,其次为死亡、残疾、危及生命和先天畸形。

3.3 ADE 风险信号挖掘结果分析

3.3.1 各类损伤、中毒及手术并发症 在各类损伤、中毒及手术并发症中,ADE 报告数排序居前列的风险信号主要有产品漏用/漏服,可导致用药错误的情况或信息、产品给予时间表不当、药品漏用/漏服、用药剂量不足、药品给予时间表不当、用药过量,均属于用药错误相关 PT。这提示在贝利尤单抗相关 ADE 报告中,用药错误的情况较多。贝利尤单抗药品说明书推荐的给药方案为 10 mg/kg,前 3 次每 2 周给药 1 次,随后每 4 周给药 1

表5 贝利尤单抗相关 ADE 报告重点 SOC 的 PT 分布

Tab 5 PT distribution of key SOC in ADE reports related to belimumab

SOC	PT	报告数	ROR 值(95%CI)	PRR 值(χ^2)	
各类损伤、中毒及手术并发症	产品漏用/漏服(product dose omission)	437	5.57(5.07, 6.12)	5.49(1 600.53)	
	可导致用药错误的情况或信息(circumstance or information capable of leading to medication error)	374	38.63(34.82, 42.86)	38.05(13 031.27)	
	产品给予时间表不当(inappropriate schedule of product administration)	335	7.11(6.38, 7.92)	7.02(1 722.22)	
	药品漏用/漏服(drug dose omission)	314	2.57(2.30, 2.87)	2.55(296.67)	
	用药剂量不足(underdose)	218	5.39(4.72, 6.16)	5.35(768.73)	
	药品给予时间表不当(inappropriate schedule of drug administration)	195	3.72(3.23, 4.29)	3.70(383.97)	
	用药过量(overdose)	181	2.66(2.30, 3.08)	2.65(185.93)	
	流行性感胃(influenza)	272	4.33(3.82, 4.90)	4.29(635.56)	
	尿路感染(urinary tract infection)	220	3.03(2.66, 3.47)	3.02(296.63)	
	感染(infection)	162	2.41(2.05, 2.85)	2.41(116.73)	
感染及侵袭类疾病	鼻窦炎(sinusitis)	153	2.91(2.45, 3.45)	2.90(165.12)	
	支气管炎(bronchitis)	100	2.04(1.64, 2.54)	2.04(42.22)	
	带状疱疹(herpes zoster)*	85	2.47(1.94, 3.15)	2.47(56.53)	
	肾脏感染(kidney infection)*	72	5.89(4.48, 7.73)	5.88(209.27)	
	蜂窝织炎(cellulitis)*	68	2.14(1.61, 2.84)	2.14(29.12)	
	局部感染(localised infection)	60	3.62(2.65, 4.93)	3.62(75.49)	
	咽炎(pharyngitis)	55	1.88(3.89, 2.18)	2.87(68.85)	
	偏头痛(migraine)	80	2.11(1.69, 2.63)	2.11(46.52)	
	烧灼感(burning sensation)*	67	2.32(1.82, 2.95)	2.32(50.05)	
	运动失调(movement disorder)*	32	2.86(2.02, 4.05)	2.86(38.66)	
各类神经系统疾病	精神损害(mental impairment)*	29	3.09(2.15, 4.46)	3.09(40.94)	
	头部不适(head discomfort)*	23	2.73(1.81, 4.11)	2.73(25.08)	
	大脑疾病(cerebral disorder)*	15	4.59(2.76, 7.62)	4.58(41.87)	
	感觉过敏(hyeraesthesia)*	15	4.12(2.48, 6.85)	4.12(35.34)	
	运动功能障碍(motor dysfunction)*	11	2.65(1.47, 4.79)	2.65(11.29)	
	中枢神经系统狼疮(central nervous system lupus)	9	146.70(73.05, 294.59)	146.64(1 143.52)	
	单瘫(monoplegia)*	8	5.07(2.53, 10.15)	5.07(26.00)	
	免疫反应降低(immune responsiveness decreased)*	54	12.14(9.28, 15.88)	12.12(544.76)	
	免疫缺陷(immunodeficiency)*	45	7.00(5.22, 9.39)	6.99(229.54)	
	免疫系统紊乱(immune system disorder)*	27	4.63(3.17, 6.76)	4.63(76.51)	
免疫系统疾病	免疫抑制(immunosuppression)*	9	2.81(1.46, 5.40)	2.81(10.44)	
	常见变异型免疫缺陷病(immunodeficiency common variable)*	3	15.13(4.84, 47.30)	15.13(39.03)	
	敏化(sensitisation)*	3	11.39(3.65, 35.53)	11.39(28.13)	
	精神疾病	心境抑郁(depressed mood)	53	2.29(1.75, 3.00)	2.29(38.49)
		挫折承受力降低(frustration tolerance decreased)	15	3.46(2.08, 5.74)	3.46(26.09)
		睡眠症(sleep terror)*	6	4.22(1.89, 9.42)	4.22(14.70)
		惊恐障碍(panic disorder)	6	4.12(1.85, 9.18)	4.12(14.10)
		一般性疾病引起的睡眠障碍(sleep disorder due to a general medical condition)	6	2.59(1.16, 5.76)	2.59(5.82)
		自我中心(egocentrism)*	3	226.98(65.22, 789.87)	226.95(555.76)
		执行功能障碍(executive dysfunction)*	3	18.05(5.77, 56.53)	18.05(47.51)
良性、恶性及性质不明(包括囊状和息肉状)的肿瘤		鼻肿瘤(nasal neoplasm)*	8	88.29(42.91, 181.63)	88.26(637.06)
		皮肤肿瘤(neoplasm skin)*	5	7.38(3.06, 17.78)	7.38(27.36)
		弥漫大B细胞淋巴瘤Ⅲ期(diffuse large B-cell lymphoma stage Ⅲ)*	3	85.88(26.48, 278.56)	85.87(232.78)
	乳腺癌Ⅱ期(breast cancer stage Ⅱ)*	3	18.69(5.97, 58.54)	18.69(49.36)	

注: * 表示贝利尤单抗药品说明书中未收录

Note: * indicates not included in the drug instructions of belimumab

次,给药频次随着疗程而变化。建议临床医务人员在选用此药时,应严格遵循药品说明书的使用要求,并做好用药记录,及时根据患者的反应和用药疗程调整给药频次,尽量避免此类错误的发生。

3.3.2 感染及侵袭类疾病 在感染及侵袭类疾病中, ADE 报告数排序居前列的风险信号主要有流行性感胃、尿路感染、感染、鼻窦炎、支气管炎、带状疱疹、肾脏感染等。该结果与贝利尤单抗Ⅲ期临床试验报告结果(该药所致的较常见感染为上呼吸道感染、尿路感染和鼻窦

炎)相似^[15]。在基于亚洲人群的贝利尤单抗Ⅲ期试验(BEL113750)中,有5.1%的接受安慰剂治疗的患者发生了带状疱疹,有6.2%的接受10 mg/kg 贝利尤单抗治疗的患者发生了带状疱疹^[16]。在贝利尤单抗Ⅲ期试验(BLISS-SC)中,有3.2%的贝利尤单抗治疗组患者发生了带状疱疹,有4.6%的安慰剂治疗组患者发生了带状疱疹^[17]。Ginzler等^[18]曾报告在449例接受贝利尤单抗连续治疗7年的SLE患者中,蜂窝织炎是常见的严重ADE。但在贝利尤单抗药品说明书中,带状疱疹、肾脏

感染和蜂窝织炎均未被收录,建议临床使用该药时应注意类似风险信号。

3.3.3 各类神经系统疾病 在各类神经系统疾病中,ADE报告数排序居前列的风险信号主要有偏头痛、烧灼感、运动失调、精神损害、头部不适、大脑疾病、感觉过敏、运动功能障碍、中枢神经系统狼疮、单瘫等。除偏头痛和中枢神经系统狼疮外,其余风险信号均未被贝利尤单抗药品说明书收录,建议临床使用该药时应告知患者可能出现上述风险信号,并加强用药监护。

3.3.4 免疫系统疾病 在免疫系统疾病中,ADE报告数排序居前列的风险信号主要有免疫反应降低、免疫缺陷、免疫系统紊乱、免疫抑制、常见变异型免疫缺陷病、敏化等。上述风险信号均未被贝利尤单抗药品说明书收录。贝利尤单抗Ⅱ期临床试验(BLISS-52和BLISS-76)结果显示,接受贝利尤单抗治疗的受试者的低丙种球蛋白血症的发生率高于接受安慰剂治疗的受试者^[19]。在一项为期13年的研究中,大部分接受贝利尤单抗治疗的患者的免疫球蛋白G水平正常,但有12例患者(4.1%)出现3级低丙种球蛋白血症,7例患者(2.4%)出现4级低丙种球蛋白血症^[20]。一项为期8年的研究显示,120例接受贝利尤单抗治疗的患者(23.9%)出现了淋巴细胞减少症^[21]。这提示接受贝利尤单抗治疗的患者可能会出现上述免疫系统紊乱等不良反应,建议临床使用该药时应关注类似风险信号。

3.3.5 精神疾病 在精神疾病中,ADE报告数排序居前列的风险信号主要有心境抑郁、挫折承受力降低、睡眠障碍、惊恐障碍、一般性疾病引起的睡眠障碍、自我中心、执行功能障碍等,其中自我中心的信号较强,且睡眠障碍、自我中心、执行功能障碍均未被贝利尤单抗药品说明书收录。在一项贝利尤单抗Ⅱ期临床试验中,贝利尤单抗1 mg/kg组患者中有一人自杀^[22]。在BEL113750试验中,安慰剂组和贝利尤单抗组中各有1例患者出现了自杀倾向^[6]。在BLISS-SC试验中,贝利尤单抗组中有2例患者产生了自杀意向^[17]。BLISS-52和BLISS-76试验的汇总数据显示,与安慰剂组比较,贝利尤单抗组患者的精神障碍(包括自杀、抑郁、失眠和焦虑等)发生率更高^[19]。在贝利尤单抗Ⅱ期临床试验开放标签研究中,贝利尤单抗组患者的自杀/自伤发生率为每年2%^[20]。在为期6年的BLISS-52和BLISS-76试验开放标签研究中,有3起自伤事件和1起完全自杀事件^[23]。在为期8年的BLISS-52和BLISS-76非美国患者开放标签研究中,有86例患者(11.7%)出现了精神障碍^[21]。这提示接受贝利尤单抗治疗的患者可能会出现上述精神疾病类不良反应,建议临床使用该药时应注意类似风险信号。

3.3.6 良性、恶性及性质不明的肿瘤 在良性、恶性及性质不明的肿瘤中,ADE报告数排序居前列的风险信号

主要有鼻肿瘤、皮肤肿瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤Ⅲ期、乳腺癌Ⅱ期等,其中鼻肿瘤和弥漫大B细胞淋巴瘤Ⅲ期的信号较强。上述风险信号均未被贝利尤单抗药品说明书收录。有研究显示,SLE患者的恶性肿瘤发生率为每年0.53%^[24]。在一项贝利尤单抗Ⅲ期临床试验中,有7例52~65岁的患者被诊断为恶性肿瘤,其中1例接受安慰剂治疗的患者患胃类癌,4例接受1 mg/kg贝利尤单抗治疗的患者分别患宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、皮肤鳞状细胞癌,2例接受10 mg/kg贝利尤单抗治疗的患者分别患皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌^[25]。在中国、日本和韩国开展的多中心Ⅲ期临床试验中,有1例接受贝利尤单抗治疗的患者报告了恶性实体瘤(宫颈癌)^[16]。一项贝利尤单抗Ⅱ期临床试验结果显示,贝利尤单抗组患者患恶性肿瘤的比例为0.6%^[20]。在为期6年的BLISS-52和BLISS-76试验开放标签研究中,贝利尤单抗组患者患恶性肿瘤的比例为2.6%^[23]。为了安全起见,有恶性肿瘤病史的患者或发展为恶性肿瘤的患者应谨慎使用贝利尤单抗。

4 结语

本研究通过对FAERS数据库的信号挖掘,共筛选出以贝利尤单抗单药为首要怀疑药物的ADE报告3 529份,涉及180个PT、26个SOC。ADE报告数排序第1位的SOC(各类损伤、中毒及手术并发症)中的PT均与用药错误相关,ADE报告数排序第2位的SOC(感染及侵袭类疾病)中带状疱疹、肾脏感染和蜂窝织炎均未被贝利尤单抗药品说明书收录,临床关注的各类神经系统疾病、免疫系统疾病、精神疾病和良性、恶性及性质不明(包括囊状和息肉状)的肿瘤等SOC中大部分PT亦未被贝利尤单抗药品说明书收录。建议临床在使用贝利尤单抗时应尽量避免用药错误,警惕患者出现带状疱疹、肾脏感染、蜂窝织炎以及各类神经系统疾病、免疫系统疾病、精神疾病等相关不良反应;此外,恶性肿瘤或有相关病史的患者应谨慎使用贝利尤单抗。

FAERS作为被动监测系统,自身存在许多局限性。首先,不能确定报告的事件与药品是否真正相关,因为美国FDA没有要求证明ADE与药品的因果关系;同时,报告信息通常不充分,难以准确评价;另外,FAERS也不能用于计算人群ADE的发生率,因为存在重复报告、漏报等情形^[26]。因此,本研究所挖掘出的贝利尤单抗ADE风险信号有待高质量、多中心的临床研究予以确证。

参考文献

- [1] FAVA A, PETRI M. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management[J]. J Autoimmun, 2019, 96: 1-13.
- [2] 曾小峰, 陈耀龙. 2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.

- [3] LI M, ZHANG W, LENG X, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: I : major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2013, 22(11):1192-1199.
- [4] 李梦涛, 曾小峰. 系统性红斑狼疮: 推进早期诊断, 达标治疗, 改善长期预后[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(3): 169-171.
- [5] 谢文慧, 张卓莉. 系统性红斑狼疮治疗新药研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(10):714-718.
- [6] DENNIS G J. Belimumab: a BLYS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(1):143-149.
- [7] US Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for pediatric patients with lupus[EB/OL]. (2019-04-26) [2021-07-19]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-pediatric-patients-lupus>.
- [8] 任经天, 王胜锋, 侯永芳, 等. 常用药品不良反应信号检测方法介绍[J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(5):294-298.
- [9] 包旭. 美国 OpenFDA 公众健康项目介绍[J]. *中国执业药师*, 2015, 12(10):18-22.
- [10] 谢婧, 史爱欣, 胡欣. 抗系统性红斑狼疮新药贝利单抗的药理作用及临床评价[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(16): 1483-1486.
- [11] 加拿大发布贝利木单抗的超敏反应和输液反应的安全性信息[J]. *中国药物评价*, 2012, 29(3):250.
- [12] 谢文慧, 张卓莉. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮: 现状与展望[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(7):495-499.
- [13] 罗林, 张佳颖, 陈力, 等. 基于美国 FAERS 数据库的托珠单抗不良事件信号挖掘[J]. *中国药房*, 2021, 32(15): 1874-1879.
- [14] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9):1151-1159.
- [15] NAVARRA S V, GUZMÁN M, GALLACHER A E, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9767): 721-731.
- [16] ZHANG F C, BAE S C, BASS D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(3):355-363.
- [17] STOHL W, SCHWARTING A, OKADA M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(5):1016-1027.
- [18] GINZLER E M, WALLACE D J, MERRILL J T, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(2):300-309.
- [19] WALLACE D J, NAVARRA S, PETRI M A, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2013, 22(2):144-154.
- [20] WALLACE D J, GINZLER E M, MERRILL J T, et al. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7):1125-1134.
- [21] VAN VOLLENHOVEN R F, NAVARRA S V, LEVY R A, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a phase III study extension[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(2):281-291.
- [22] WALLACE D J, STOHL W, FURIE R A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(9):1168-1178.
- [23] BRUCE I N, UROWITZ M, VAN VOLLENHOVEN R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care[J]. *Lupus*, 2016, 25(7):699-709.
- [24] BERNATSKY S, BOIVIN J F, JOSEPH L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(5):1481-1490.
- [25] FURIE R, PETRI M, ZAMANI O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(12):3918-3930.
- [26] 董铎, 吴桂芝, 王涛, 等. 美国药品上市后监测体系对我国落实企业报告责任的启示[J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(10):607-610.

(收稿日期:2021-08-28 修回日期:2021-11-13)
(编辑:邹丽娟)