

4个进口PD-1/PD-L1抑制剂不良反应信号的挖掘与评价^Δ

李长龙^{1,2*}, 舒家华^{1,2}, 李国兴^{1,2}, 余 娴^{2#}(1.重庆医科大学药学院,重庆 400016;2.重庆医科大学附属第二医院I期临床试验中心,重庆 400010)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)07-0873-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.07.18



摘要 目的 挖掘和评价4个进口程序性死亡蛋白1(PD-1)及其配体(PD-L1)抑制剂上市后的不良反应信号,以期指导临床合理用药。**方法** 利用OpenVigil 2.1软件从美国FDA不良事件报告系统获取2013年第1季度至2020年第4季度纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗的不良事件报告,并采用报告比值比法和比例报告比法进行信号挖掘,评价新的或潜在的不良反应信号。**结果** 共收集到46 840份以PD-1/PD-L1抑制剂为首要怀疑药物的不良事件报告,其中纳武利尤单抗28 896份、帕博利珠单抗13 298份、阿替利珠单抗3 398份、度伐利尤单抗1 248份。从不良事件报告的基本情况来看,男性多于女性,年龄集中于51~85岁,报告年份集中于近4~5年,报告国家以美国和日本为主,报告结局显示4个药物严重不良事件的上报比例都超过了50%,且以“死亡”“住院或住院时间延长”为主。共挖掘得到不良反应信号1 597个,累及系统器官26个,主要集中在“良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)”“感染及侵袭类疾病”“各类检查”等方面。对频数排名前50位的不良反应信号进行分析发现,“内分泌系统疾病”含有的不良反应信号最多,“恶性肿瘤进展”的信号频数最大,“放射性肺炎”的信号强度最大;“放射性肺炎”“胆管炎”“暴发性1型糖尿病”“血肌酸磷酸激酶升高”“弥散性血管内凝血”“心力衰竭”“脑梗死”等13个不良反应信号在药品说明书中未曾报告。**结论** PD-1/PD-L1抑制剂介导产生的不良反应信号众多,在“良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)”“感染及侵袭类疾病”“各类检查”等方面的安全风险较高;新发现的“放射性肺炎”“胆管炎”“血肌酸磷酸激酶升高”“心力衰竭”“脑梗死”等13个不良反应信号对于指导临床合理用药具有重要意义。

关键词 程序性死亡蛋白1/程序性死亡蛋白1配体抑制剂;报告比值比法;比例报告比法;不良反应信号;不良事件

Excavation and evaluation of adverse reaction signals of 4 kinds of imported PD-1/PD-L1 inhibitors

LI Changlong^{1, 2}, SHU Jiahua^{1, 2}, LI Guoxing^{1, 2}, YU Xian² (1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Phase I Clinical Trial Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To excavate and evaluate the adverse reaction signals of 4 kinds of imported programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) inhibitors, and to guide rational drug use in clinic. **METHODS** OpenVigil 2.1 software was used to obtain the adverse event reports of four drugs as nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab and durvalumab from the first quarter of 2013 to the fourth quarter of 2020 in the US FDA adverse event reporting system. The reporting odds ratio and proportional reporting ratio were used for signal mining to evaluate new or potential adverse reaction signals. **RESULTS** A total of 46 840 reports of adverse events with PD-1/PD-L1 inhibitors as the primary suspected drug were collected, including 28 896 reports of nivolumab, 13 298 reports of pembrolizumab, 3 398 reports of atezolizumab, and 1 248 reports of durvalumab. From the general characteristics of these reports, the gender distribution was more men than women, and the age distribution was mainly in the range of 51-85 years old. The reporting year was mainly in the nearly 4-5 years, and the main reporting countries were the US and Japan, with “death” and “hospitalization or prolonged hospitalization” as the main serious adverse events which were over 50% of the whole of 4 kinds of adverse events. A total of 1 597 adverse reaction signals were obtained, involving 26 systems, focusing on “benign, malignant and unspecified neoplasms (cystic and polypoid tumor)”, “infections and infestations” and “investigations”, etc. The analysis of the top 50 adverse reaction signals showed that the largest number of report was endocrine system disease, the most frequency signal was “malignant neoplasm progression” and the strongest adverse reaction signal was “radiation pneumonitis”. And it was also found that 13 adverse reaction signals, such as “radiation pneumonitis” “cholangitis” “fulminant type 1 diabetes mellitus” “blood creatine phosphokinase increased” “disseminated intravascular coagulation” “cardiac failure” and “cerebral infarction”, etc., were not reported in the drug instructions. **CONCLUSIONS** PD-1/PD-L1 inhibitors mediate a large number of adverse reaction signals, resulting in high

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82072327)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:770313452@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:药物的临床合理应用与评价。E-mail:22168398@qq.com

safety risks in “benign, malignant and unspecified neoplasms (cystic and polypoid tumor)”, “infections and infestations” and “investigations”, etc. The newly discovered 13 adverse reaction signals, such as “radiation pneumonitis” “cholangitis” “blood creatine phosphokinase increased” “cardiac failure” and “cerebral infarction” are of great significance for guiding rational drug use in clinic.

KEYWORDS programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1 inhibitors; reporting odds ratio; proportional reporting ratio; adverse reaction signals; adverse events

近 10 年来,伴随着免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的迅速发展,肿瘤治疗模式发生了革命性的改变,特别是程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death 1, PD-1) 及其配体 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂成为了非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃或胃食管连接部腺癌、结直肠癌和黑色素瘤等众多肿瘤类型患者的一、二线治疗药物^[1-5]。临床研究数据表明,非选择性肿瘤患者单独使用 ICIs 的缓解率低于 30%,因此基于 ICIs 的免疫治疗便走向了联合治疗模式^[1,6]。免疫治疗联合化疗、放疗或靶向治疗在非小细胞肺癌、肝癌、三阴性乳腺癌等多种癌症类型患者中均取得了显著成效,而 PD-1/PD-L1 抑制剂在当前免疫治疗模式中扮演着重要角色^[7-9]。

随着 PD-1/PD-L1 抑制剂的逐步推广与应用,与其相关的药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 报告也日益增多。迄今发现 PD-1/PD-L1 抑制剂存在多方面的安全性风险,包括肺炎、肝炎、结肠炎、风湿性关节炎、皮疹、腹泻、甲状腺和垂体功能异常以及罕见的免疫相关性 ADR 等^[10]。因此,早期发现 PD-1/PD-L1 抑制剂的 ADR 信号对促进其临床安全应用尤为重要。

药品上市后监督主要采用不良事件报告系统自发报告。目前已有许多国家创建了自己的不良事件报告系统,其中具有代表性的是美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS),其可以收集医护人员、患者或制药企业自主上报的已上市药品或治疗性生物制品的不良事件,每年能收到 30 万~50 万份报告^[11]。由于 PD-1 抑制剂 (如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗) 和 PD-L1 抑制剂 (如阿替利珠单抗、度伐利尤单抗) 在我国上市时间不长,上报至国家不良事件监测系统的数据有限,而这些药物早在 2013 年就已获得美国 FDA 批准,因此,本文拟基于 FAERS 数据库的不良事件数据进行信号挖掘,发现与 PD-1/PD-L1 抑制剂相关的 ADR 信号,并对未知的或潜在的 ADR 信号进行评价和分析,以期指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 数据来源

利用开放工具 OpenVigil 2.1 软件收集 2013 年第一季度至 2020 年第 4 季度 FAERS 数据库中纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗 4 个进口药物的不良事件报告,收集内容包括患者性别和年龄、上报国家和日期、给药途径和剂量、不良事件名称和结局等信息。

1.2 数据处理

FAERS 数据库及本研究涉及的不良事件名称均根据《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 中的“首选术语” (preferred term, PT) 进行编码。研究纳入以纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗为首要怀疑药物的报告,并使用 Microsoft Excel 2010 和 Origin 2021 软件进行数据处理。

1.3 信号挖掘与分析

用于药物 ADR 信号检测的方法有报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、比例报告比 (proportional reporting ratio, PRR) 法、贝叶斯置信传播神经网络算法、多项伽玛-泊松缩量估计法等。其中,PRR 法是最早出现的 ADR 信号检测方法,应用广泛;ROR 法计算简单、灵敏度和特异性高、结果偏倚小^[12]。本研究采用 ROR 法和 PRR 法进行信号挖掘,算法见表 1。产生 1 个 ADR 信号需要满足以下所有条件:(1) 报告例数 ≥ 3 ; (2) ROR 值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 ; (3) PRR 值 > 2 ; (4) 卡方值 (χ^2) > 4 。ROR 值和 PRR 值越大,说明 ADR 信号强度越高,即药物与 ADR 的关联程度越大。

表 1 信号检测算法

方法	公式	参数
ROR 法	$ROR = ad/c/b$	a 为目标药物的目标不良事件报告数
	$95\% CI = e^{ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	b 为目标药物的其他不良事件报告数
PRR 法	$PRR = a(c+d)/c/(a+b)$	c 为其他药物的目标不良事件报告数
	$\chi^2 = (ad-bc)^2 / (a+b+c+d) / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$	d 为其他药物的其他不良事件报告数

完成信号挖掘后,使用 MedDRA 24.0 软件对 ADR 信号进行系统器官分类 (system organ class, SOC),以发掘更多数量的 ADR 信号累及的 SOC 系统;然后汇总纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗的 ADR 信号,选择频数排名前 50 位的信号进行分析与评价。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本情况

从 FAERS 数据库共收集到 46 840 份以 PD-1/PD-L1 抑制剂为首要怀疑药物的不良事件报告。报告涉及的患者中,男性多于女性,年龄集中于 51~85 岁;报告年份集中于近 4~5 年,且呈逐年递增的趋势,但纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和度伐利尤单抗的报告数量在 2020 年有所减少;报告国家以美国和日本居多;报告结局显示 4 个药物严重不良事件的上报比例都超过了 50%,且以“死亡”“住院或住院时间延长”为主,详见表 2。

表2 PD-1/PD-L1 抑制剂不良事件报告的基本情况

项目	纳武利尤单抗		帕博利珠单抗		阿替利珠单抗		度伐利尤单抗	
	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%
报告例数	28 896	100	13 298	100	3 398	100	1 248	100
性别								
男性	14 841	51.36	7 339	55.19	1 655	48.71	800	64.10
女性	7 756	26.84	4 454	33.49	1 171	34.46	337	27.00
未知	6 299	21.80	1 505	11.32	572	16.83	111	8.89
年龄								
<18岁	85	0.29	18	0.14	5	0.15	1	0.08
18~50岁	2 305	7.98	952	7.16	257	7.56	71	5.69
51~85岁	14 351	49.66	7 780	58.51	1 910	56.21	995	79.73
>85岁	330	1.14	233	1.75	41	1.21	6	0.48
未知	11 825	40.92	4 315	32.45	1 185	34.87	175	14.02
报告年份								
2013年	13	0.04	0	0	0	0	0	0
2014年	44	0.15	284	2.14	0	0	8	0.64
2015年	874	3.02	383	2.88	1	0.03	5	0.40
2016年	3 210	11.11	743	5.59	103	3.03	4	0.32
2017年	5 172	17.90	1 711	12.87	275	8.09	84	6.73
2018年	7 233	25.03	3 360	25.27	555	16.33	166	13.30
2019年	8 062	27.90	3 758	28.26	1 065	31.34	576	46.15
2020年	4 288	14.84	3 059	23.00	1 399	41.17	405	32.45
报告国家								
美国	11 031	38.17	5 061	38.06	902	26.55	154	12.34
日本	9 809	33.95	4 044	30.41	1 239	36.46	690	55.29
法国	1 898	6.57	589	4.43	176	5.18	38	3.04
德国	1 063	3.68	508	3.82	85	2.50	46	3.69
澳大利亚	612	2.12	362	2.72	32	0.94	6	0.48
严重不良事件								
死亡	8 417	29.13	3 278	24.65	851	25.04	182	14.58
危及生命	1 052	3.64	595	4.47	121	3.56	62	4.97
残疾	316	1.09	207	1.56	23	0.68	32	2.56
住院或住院时间延长	6 585	22.79	3 508	26.38	929	27.34	523	41.91
先天异常/出生缺陷	10	0.03	1	0.01	0	0	0	0
需要干预防止上述结局	2	0.01	0	0	0	0	0	0

2.2 ADR信号累及的系统器官

本研究经ROR法和PRR法共挖掘得到1 597个ADR信号,其中纳武利尤单抗723个、帕博利珠单抗517个、阿替利珠单抗252个、度伐利尤单抗105个。使用

MedDRA 24.0 软件对 ADR 信号进行 SOC, 结果显示, PD-1/PD-L1 抑制剂的 ADR 信号共累及 26 个系统器官, 其中含有 ADR 信号个数最多的 3 个系统器官分别为“良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)”“感染及侵袭性疾病”和“各类检查”, 详见图 1。

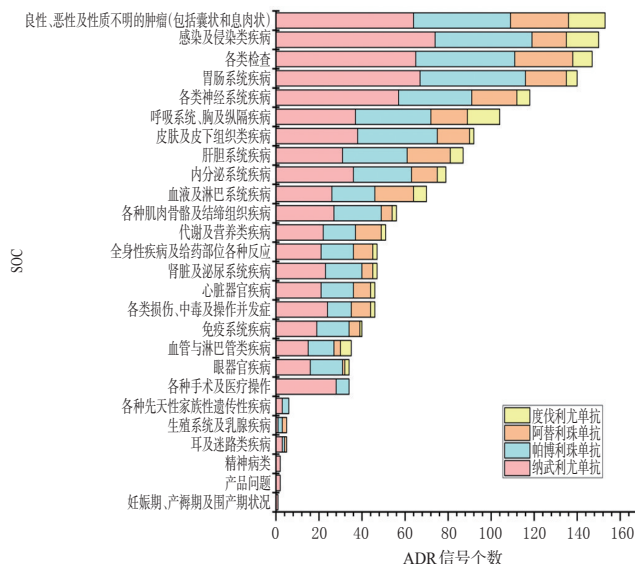


图1 PD-1/PD-L1 抑制剂 ADR 信号累及的系统器官分布

2.3 频数排名前 50 位的 ADR 信号

汇总并选择频数排名前 50 位的 ADR 信号进行分析,发现这些信号共涉及 17 个 SOC,其中“内分泌系统疾病”含有的信号最多。50 个信号中,频数最大的是“恶性肿瘤进展”,信号强度最大的是使用度伐利尤单抗后出现的“放射性肺炎”(PRR 值为 4 954.07, ROR 值的 95% CI 下限为 5 664.96)。对这 50 个 ADR 信号与 PD-1/PD-L1 抑制剂的药品说明书进行比较,发现“放射性肺炎”“胆管炎”“暴发性 1 型糖尿病”“血肌酸磷酸激酶升高”“弥散性血管内凝血”“心力衰竭”“脑梗死”等 13 个 ADR 信号在药品说明书中未曾报告,详见表 3。

表3 PD-1/PD-L1 抑制剂频数排名前 50 位的 ADR 信号

ADR 信号	纳武利尤单抗			帕博利珠单抗			阿替利珠单抗			度伐利尤单抗		
	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限
全身性疾病及给药部位各种反应												
死亡	4 270	3.32	3.60				335	2.20	2.08			
发热	1 296	3.05	2.97	572	2.91	2.76	227	4.51	4.16	84	4.54	3.84
不良事件	518	3.23	3.00	321	4.35	3.97						
全身状况恶化 ^a	337	2.71	2.45									
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)												
恶性肿瘤进展 ^a	3 792	37.02	40.97	1 772	35.57	38.85				161	32.95	31.93
中枢神经系统转移 ^a	205	14.21	12.43	51	7.46	5.68	30	17.10	12.02	41	63.78	48.23
各类损伤、中毒及操作并发症												
产品用于未经批准的适应证 ^a	1 163	6.15	6.00	620	7.08	6.80						
故意导致的产品使用问题 ^a	689	11.16	10.57				127	17.06	14.81			
放射性肺炎 ^a	112	53.81	44.23	27	25.16	17.17	14	50.19	29.68	314	4 954.07	5 664.96

a: 该 ADR 信号未在 PD-1/PD-L1 抑制剂的药品说明书中报告

续表3

ADR 信号	纳武利尤单抗			帕博利珠单抗			阿替利珠单抗			度伐利尤单抗		
	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限	频数	PRR 值	ROR 值的 95%CI 下限
产品存储差错 ^a	333	4.02	3.64				40	4.08	3.01			
输液相关反应	241	5.74	5.08	72	3.69	2.94	32	6.39	4.55			
呼吸系统、胸及纵隔疾病												
间质性肺疾病	737	12.73	12.10	593	22.15	21.28	104	14.82	12.54	85	32.95	28.30
肺炎	600	22.56	21.17	323	25.65	23.47	85	25.73	21.24	84	69.24	59.37
肺部疾病	303	4.82	4.34	155	5.34	4.60	45	6.03	4.54	25	9.12	6.25
胸腔积液	288	3.52	3.16	123	3.26	2.74	35	3.61	2.61	24	6.74	4.58
内分泌系统疾病												
甲状腺功能减退症	778	22.28	21.25	215	12.79	11.33	44	10.10	7.58	37	23.11	17.14
肾上腺功能不全	395	42.52	38.79	188	41.31	36.13	26	21.30	14.57	6	13.31	5.99
甲状腺功能亢进症	304	17.48	15.72	153	18.68	16.07	31	14.50	10.26	21	26.71	17.63
垂体炎	344	217.32	191.87	76	69.20	54.97	10	32.88	17.66			
甲状腺炎	204	65.50	56.74	61	37.47	29.08	9	20.71	10.77			
垂体功能减退症	180	123.37	104.57	56	66.53	50.78	7	30.11	14.31			
肝胆系统疾病												
肝功能异常	652	13.97	13.18	248	11.28	10.11	71	12.50	10.07	36	17.22	12.70
肝脏疾病	536	8.59	8.01	123	4.21	3.55	51	6.81	5.23	17	6.17	3.87
肝炎	228	6.33	5.59	103	6.17	5.11	39	9.09	6.69	10	6.33	3.42
胆管炎 ^a	220	33.12	29.03	52	15.84	12.08	19	22.34	14.28	3	9.54	3.08
代谢及营养类疾病												
食欲减退	591	2.07	1.93									
低钠血症	220	3.10	2.73	111	3.39	2.83	50	5.96	4.56			
暴发性1型糖尿病 ^a	303	864.70	705.29	45	86.77	63.87	10	68.98	36.91			
1型糖尿病	225	23.29	20.49	104	22.60	18.72	14	11.59	6.87	4	8.99	3.38
糖尿病酮症酸中毒	211	5.42	4.76	62	3.43	2.68	13	2.80	1.63			
各类检查												
天冬氨酸转氨酶升高	279	3.57	3.19	106	2.93	2.44	32	3.46	2.46			
丙氨酸转氨酶升高	248	2.72	2.41	113	2.68	2.24	26	2.41	1.65			
血小板计数降低	268	2.08	1.86				84	5.54	4.55			
血肌酸磷酸激酶升高 ^a	154	2.93	2.50	64	2.63	2.07	14	2.25	1.33	9	3.94	2.05
胃肠系统疾病												
结肠炎	785	16.88	16.11	257	11.64	10.47	43	7.52	5.63	15	7.13	4.33
小肠结肠炎	257	46.36	41.03	26	9.08	6.17	10	13.55	7.29	4	14.72	5.53
血液及淋巴系统疾病												
发热性中性粒细胞减少症	133	2.06	1.74	110	3.70	3.09	80	10.52	8.61	34	12.16	8.87
弥散性血管内凝血 ^a	136	6.18	5.24	71	6.97	5.54	26	9.92	6.79	4	4.15	1.56
中性粒细胞减少症				139	2.15	1.83	85	5.13	4.22			
心脏器官疾病												
心肌炎	321	30.12	27.14	110	21.22	17.68	36	26.64	19.35	4	7.99	3.00
心力衰竭 ^a	229	2.11	1.86									
各种肌肉、骨骼及结缔组织疾病												
肌炎	272	24.01	21.41	101	18.58	15.35	19	13.39	8.57	6	11.48	5.17
关节炎	230	2.38	2.10				23	2.02	1.34			
各类神经系统疾病												
重症肌无力	220	37.83	33.14	88	30.85	25.07	13	17.20	10.00			
脑梗死 ^a	143	3.64	3.09	89	4.91	4.01	20	4.29	2.78	6	3.51	1.58
感染及侵袭类疾病												
脑炎	162	18.73	16.07	45	10.89	8.13	37	34.94	25.49			
细菌性肺炎	96	13.11	10.72	101	30.10	24.83	13	14.62	8.50	14	42.91	25.58
免疫系统疾病												
免疫介导性不良反应	57	41.20	31.34	349	1516.18	1293.31						
皮肤及皮下组织类疾病												
类天疱疮	209	29.18	25.50	66	18.93	14.89	5	5.48	2.28			
肾脏及泌尿系统疾病												
小管间质性肾炎	148	4.67	3.98	99	6.77	5.59						

3 讨论

目前,PD-1/PD-L1抑制剂在临床得到了广泛应用。我国已有8个PD-1/PD-L1抑制剂获批上市,其中包括特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗4个国产药品,以及纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗4个进口药品。本研究收集了4个进口药品的不良事件报告进行真实世界研究,发现男性患者不良事件的报告数量多于女性患者,并且年龄主要集中于51~85岁,提示老年男性患者使用ICIs更需要留意不良事件的发生。但既往研究表明,ICIs对于各年龄段患者都具有良好的耐受性,在老年患者人群中并没有观察到不良事件发生风险增加,并且性别因素对于免疫相关性不良事件的发生没有显著影响^[13-15]。上述几项研究得出不同的结论可能是因为选择的研究方法不尽相同所致,本研究更能准确反映真实世界的情况,需予以注意。另外,本研究发现,使用ICIs导致严重不良事件的报告比例超过了50%,提示临床选择使用该类药物时应警惕严重不良事件,甚至是致死性事件的发生。

本研究结果显示,PD-1/PD-L1抑制剂的ADR信号累及的系统器官广泛。由于肿瘤存在进展、复发及转移,“良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)”成为了该类药物最常累及的SOC系统;并且从表3可以看出,频数最大的ADR信号为“恶性肿瘤进展”,从不同角度再次证实临床单独使用PD-1/PD-L1抑制剂抗肿瘤治疗的控制率不佳,需要联合化疗、放疗或靶向治疗等治疗手段协同抗肿瘤,以提高疗效。

本研究经ROR法和PRR法共挖掘出1597个ADR信号,选择频数排名前50位的信号进行分析发现,“内分泌系统疾病”含有的ADR信号最多,这与药品说明书及既往研究结果一致。这一方面证实了本研究的可信度,另一方面提示临床使用该类药物时,需要警惕其对患者甲状腺、肾上腺和垂体的毒性^[10]。本研究新发现的药品说明书未曾报告的ADR信号中,放射性肺炎的信号强度最大,该ADR好发于应用PD-1/PD-L1抑制剂联合胸部放疗协同抗肿瘤的患者,尤其是使用这类药物后出现过免疫相关性不良事件的患者,虽然具体的发生机制尚不清楚,但ICIs最近已被确定为放射性肺炎的潜在致病因素^[16-18]。糖尿病和糖尿病酮症酸中毒已经明确为PD-1/PD-L1抑制剂免疫相关性ADR^[19],本研究通过真实世界研究数据分析,发现暴发性1型糖尿病比1型糖尿病和糖尿病酮症酸中毒的发生例数更多、信号强度更大。暴发性1型糖尿病通常发生于使用PD-1/PD-L1抑制剂的前3个月,特点是患者血糖升高明显、迅速,并且具有潜在的生命危险,提示临床在使用这类药物时需对患者进行血糖监测,如有异常需迅速识别和治疗^[20-21]。

弥散性血管内凝血虽然罕见于临床,但往往危及生命^[22]。Ye等^[23]研究发现,使用ICIs出现的十大最常报道的免疫相关性血液学不良事件中,弥散性血管内凝血导致死亡所占比例最高。本研究新发现的“胆管炎”“肌酸磷酸激酶升高”“心力衰竭”“脑梗死”等其余ADR信号虽然目前缺乏相关研究报道,但在指导临床合理用药方面同样具有重要意义。

本研究存在一定的局限性。首先,FAERS数据库本身存在少报、漏报以及报告不完整的情况,挖掘出的ADR信号存在低估可能;其次,从报告的基本情况可以看出,前5名报告国家中,欧美国家占大多数,可能存在种族偏倚;另外,由于缺乏总体患病人群的性别和年龄分布特征,以及各类抗肿瘤药物的实际使用情况等,本研究只能采用ROR法和PRR法计算药物与不良事件的关联程度,而不能说明不良事件发生率的高低。因此,今后需要更多的研究对本文相关结论加以证实。

参考文献

- [1] LI J Y, CHEN Y P, LI Y Q, et al. Chemotherapeutic and targeted agents can modulate the tumor microenvironment and increase the efficacy of immune checkpoint blockades [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 27.
- [2] CASAK S J, MARCUS L, FASHOYIN-AJE L, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the first-line treatment of patients with MSI-H/dMMR advanced unresectable or metastatic colorectal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17): 4680-4684.
- [3] FASHOYIN-AJE L, DONOGHUE M, CHEN H Y, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for recurrent locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma expressing PD-L1 [J]. *Oncologist*, 2019, 24(1): 103-109.
- [4] PAI-SCHERF L, BLUMENTHAL G M, LI H S, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for treatment of metastatic non-small cell lung cancer: first-line therapy and beyond [J]. *Oncologist*, 2017, 22(11): 1392-1399.
- [5] BEAVER J A, THEORET M R, MUSHTI S, et al. FDA approval of nivolumab for the first-line treatment of patients with BRAF V600 wild-type unresectable or metastatic melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3479-3483.
- [6] UPADHAYA S, NEFTELINO S T, HODGE J P, et al. Combinations take centre stage in PD1/PDL1 inhibitor clinical trials [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 168-169.
- [7] CASAK S J, DONOGHUE M, FASHOYIN-AJE L, et al. FDA approval summary: atezolizumab plus bevacizumab for the treatment of patients with advanced unresectable

- or metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7): 1836-1841.
- [8] NARAYAN P, WAHBY S, GAO J J, et al. FDA approval summary: atezolizumab plus paclitaxel protein-bound for the treatment of patients with advanced or metastatic TNBC whose tumors express PD-L1[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(10): 2284-2289.
- [9] VELLANKI P J, MULKEY F, JAIGIRDAR A A, et al. FDA approval summary: nivolumab with ipilimumab and chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer, a collaborative project orbis review[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13): 3522-3527.
- [10] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104.
- [11] ALOMAR M, TAWFIQ A M, HASSAN N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2020, 11: 2042098620938595.
- [12] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.
- [13] LICHTENSTEIN M R L, NIPP R D, MUZIKANSKY A, et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(3): 547-552.
- [14] SAMANI A, ZHANG S, SPIERS L, et al. Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000871.
- [15] JING Y, ZHANG Y C, WANG J, et al. Association between sex and immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(10): 1396-1404.
- [16] SCHOENFELD J D, NISHINO M, SEVERGNINI M, et al. Pneumonitis resulting from radiation and immune checkpoint blockade illustrates characteristic clinical, radiologic and circulating biomarker features[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 112.
- [17] TENG F F, LI M, YU J M. Radiation recall pneumonitis induced by PD-1/PD-L1 blockades: mechanisms and therapeutic implications[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 275.
- [18] COUSIN F, DESIR C, BEN MUSTAPHA S, et al. Incidence, risk factors, and CT characteristics of radiation recall pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitor in lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 157: 47-55.
- [19] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38.
- [20] IMAGAWA A. Two types of fulminant type 1 diabetes mellitus: immune checkpoint inhibitor-related and conventional[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(6): 917-919.
- [21] BOSWELL L, CASALS G, BLANCO J, et al. Onset of fulminant type 1 diabetes mellitus following hypophysitis after discontinuation of combined immunotherapy. A case report[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(12): 2263-2266.
- [22] ALBERTI A, MANCIN M, CORTINOVIS D, et al. Disseminated intravascular coagulation in advanced lung adenocarcinoma during first-line pembrolizumab[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(9): 629-633.
- [23] YE X F, HU F Y, ZHAI Y H, et al. Hematological toxicities in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from 2014 to 2019[J]. *Hematol Oncol*, 2020, 38(4): 565-575.

(收稿日期:2021-09-15 修回日期:2022-03-19)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅