

基于FAERS的阿达木单抗相关不良事件风险信号挖掘[△]

李莉^{1*}, 杨卓¹, 杨佳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(2022)16-2006-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.16



摘要 目的 挖掘阿达木单抗相关不良事件(AE)的风险信号,为该药的临床合理使用提供参考。方法 收集美国FDA不良事件报告系统(FAERS)2015年1月1日至2021年12月31日上报的阿达木单抗相关AE数据。利用报告比值比法、英国药品和保健品管理局综合标准法进行数据挖掘,利用《国际医学用语词典》(23.0版)药物ADR术语集中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对挖掘到的风险信号进行分类和描述。结果 共检索到阿达木单抗相关AE报告149 203份,其中严重AE报告65 218份(43.71%);共挖掘出2 660个PT,涉及27个SOC。与原发疾病相关的PT(关节痛、克罗恩病、类风湿关节炎、腹痛、骨关节炎、肠梗阻、银屑病、关节肿胀、关节炎等)较多,其次为炎症和疼痛相关的PT(操作性疼痛、炎症等);主要SOC包括各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(68 227例),胃肠系统疾病(50 682例),各类损伤、中毒及手术并发症(32 404例),感染及侵袭性疾病(15 651例),全身性疾病及给药部位各种反应(15 424例)等。结论 临床在使用阿达木单抗时,应注意患者可能发生的与自身免疫系统相关的反常银屑病、狼疮样综合征;同时关注严重感染、结核病、恶性肿瘤、脱髓鞘、充血性心力衰竭等AE,若发生相关AE,应及时采取干预措施;此外,还应特别关注颅内动脉瘤、卵巢囊肿、冠状动脉闭塞、甲状腺肿块等说明书中未提及的AE,以保障患者的用药安全。

关键词 阿达木单抗;风险信号;不良事件

Risk signal mining of adverse event related to adalimumab based on FAERS

LI Li¹, YANG Zhuo¹, YANG Jia¹, CHEN Li², LIANG Hua¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated of Women's and Children's Hospital, School of Medicine, 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)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide reference for clinical safe and rational use of adalimumab by mining the risk signals of adverse event (AE). **METHODS** AE reports related to adalimumab were collected from FDA adverse event reporting system (FAERS) from Jan. 1st, 2015 to Dec. 31th, 2021. The reporting odds ratio (ROR) method and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) method were adopted to mine the AE risk signals related to adalimumab, AEs were classified and described by using the preferred system organ class (SOC) and preferred term (PT) of *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (23.0). **RESULTS** A total of 149 203 AE reports related to adalimumab were screened, among which 65 218 cases (43.71%) were severe AE reports. A total of 2 660 PTs were mined, involving 27 SOC. PTs related to primary disease (arthralgia, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, abdominal pain, osteoarthritis, intestinal obstruction, psoriasis, joint swelling, arthritis, etc.) were more frequently reported, followed by PTs related to inflammation and pain (procedural pain, inflammation, etc.). The main SOC included musculoskeletal and connective tissue diseases (68 227 cases), gastrointestinal diseases (50 682 cases), injury, poisoning and procedural complications (32 404 cases), infections and infestations (15 651 cases), general disorders and administration site conditions (15 424 cases), etc. **CONCLUSIONS** It is suggested to pay attention to the possible occurrence of paradoxical psoriasis and lupus-like syndrome related to the autoimmune system when using adalimumab clinically; at the same time, the attention should be paid to serious infection, tuberculosis, malignant tumors, demyelination, congestive heart failure and other AEs. If related AEs occurs, intervention measures should be taken in time. Great importance should be paid to intracranial aneurysms, ovarian cysts, coronary artery occlusion, thyroid masses and other AEs not mentioned in the instruction, to ensure the medication safety of patients.

KEYWORDS adalimumab; risk signal; adverse event

[△] 基金项目 四川省科技计划项目(No.2019JDR0163)

* 第一作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 药物警戒、医院药学。

E-mail: 4488498@qq.com

通信作者 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 449019848

@qq.com

阿达木单抗是一种重组全人源化肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)单克隆抗体制剂,是人单克隆 D2E7 重链和轻链经二硫键结合的二聚物,可特异性地与 TNF- α 结合,并阻断其与 p55 和 p75 细胞表

面TNF受体的相互作用,对由TNF诱导或调节的生物应答具有调控作用,能使造成白细胞位移的粘连分子水平发生改变^[1]。阿达木单抗分别于2002年和2003年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准,用于类风湿关节炎的治疗^[2]。此后,该药又被批准用于多种自身免疫疾病,包括青少年特发性关节炎、银屑病性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、斑块型银屑病和化脓性汗腺炎等症的治疗^[2]。2010年,阿达木单抗于我国上市,被批准用于类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病和克罗恩病的治疗^[2]。随着阿达木单抗的广泛应用,其相关的不良反应(adverse drug reaction, ADR)报道也随之增加,主要包括恶性肿瘤、感染(结核)、充血性心力衰竭、脱髓鞘病等^[3]。加之阿达木单抗的适应证广泛且患者众多,目前尚缺乏真实世界数据的安全性评价,因此有必要对其不良事件(adverse events, AE)风险信号进行挖掘。AE自愿报告系统是发现药物ADR信号的主要数据来源,一些罕见的ADR信号因此而被发掘^[4]。美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库属于AE自愿报告系统,可在一定程度上反映真实世界中药物AE的发生情况^[5]。为提高阿达木单抗的合理用药水平,本研究对美国FAERS数据库中阿达木单抗相关AE风险信号进行了挖掘。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集2015年1月1日至2021年12月31日FAERS数据库中关于阿达木单抗相关AE报告的美国标准信息交换代码II原始数据,并导入MySQL数据库中,以“阿达木单抗”“adalimumab”“amjevita”“hulio”“humira”“hyrimoz”为检索词,获得以阿达木单抗为首要怀疑药物的AE报告。数据上报自美国境内外的卫生健康工作人员或患者。

1.2 数据清理

利用《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*)(23.0版)药物ADR术语集中的系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred terms, PT)对纳入的阿达木单抗相关AE报告进行分类和描述,其中SOC为AE的类别,PT为AE的标准名称。

1.3 数据挖掘

采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法、英国药品和保健产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)综合标准法挖掘阿达木单抗相关AE风险信号。参照文献[6]计算ROR及其95%置信区间(confidence interval, CI)、比例报告比值(proportional reporting ratio, PRR),基于比例失衡法

的四格表计算 χ^2 (表1)。具体公式如下:ROR=(a/c)/(b/d), 95% CI= $e^{\ln(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$; PRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)], $\chi^2 = \frac{(|ad-bc|-n/2)^2 n}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$, $n=a+b+c+d$ 。

表1 比例失衡法四格表

药物种类	目标AE报告数	其他AE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

本研究目标药物相关风险信号的检测阈值设定为a>3且ROR的95%CI下限>1, MHRA法中PRR>2且 $\chi^2 > 4$ 。符合上述条件者表示目标药物与目标AE间可能存在因果关系^[6], ROR值及PRR值越大,表示信号越强,目标药物与目标AE的相关性越大^[7]。

2 结果

2.1 AE报告的基本情况

共检索到以阿达木单抗为首要怀疑药物的AE报告149 203份,涉及男性患者93 108例(62.40%)、女性患者53 140例(35.62%),年龄以18~59岁(32.49%)较多,上报者大部分为消费者或其他非医疗专业人员(73.41%),严重AE有65 218例(43.71%),以住院或住院时间延长为主(35.92%)。AE报告的基本情况见表2。

表2 AE报告的基本情况

项目	类别	报告数	构成比/%
性别	男性	93 108	62.40
	女性	53 140	35.62
	未知	2 955	1.98
年龄	0~17岁	2 719	1.82
	18~59岁	48 475	32.49
	>60岁	35 433	23.75
	未知	62 576	41.94
	体质量	<50 kg	3 185
	50~100 kg	36 696	24.59
	>100 kg	6 768	4.54
	不详	102 554	68.73
上报者	消费者或其他非医疗专业人员	109 525	73.41
	医师	24 208	16.22
	其他医疗专业人员	9 640	6.46
	药师	2 664	1.79
	健康专家	2 281	1.53
	未知	885	0.59
	严重AE	住院或住院时间延长	53 591
	死亡	8 236	5.52
	残疾	2 280	1.53
	危及生命	842	0.56
	先天异常	269	0.18

2.2 风险信号

2.2.1 PT 149 203份AE报告中,共挖掘出2 660个PT,报告数排名前20位的PT如表3所示。由表3可见,与原发疾病相关的PT(如关节痛、克罗恩病、类风湿关节炎、腹痛、骨关节炎、肠梗阻、银屑病、关节肿胀、关节炎等)较多,其次为炎症和疼痛相关的PT(如操作性疼痛、炎症等)。

表3 报告数排名前20位的阿达木单抗相关AE报告的PT

PT	SOC	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
关节痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	11 005	2.55(2.50, 2.60)	2.53(9 562.25)
克罗恩病	胃肠道系统疾病	7 765	16.72(16.27, 17.17)	16.54(78 493.10)
类风湿关节炎	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5 893	4.27(4.15, 4.38)	4.24(13 108.37)
腹痛	胃肠道系统疾病	5 117	2.10(2.05, 2.16)	2.10(2 785.12)
骨关节炎	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4 479	11.66(11.27, 12.06)	11.59(33 045.44)
肠梗阻	胃肠道系统疾病	4 478	14.10(13.63, 14.60)	14.02(39 317.87)
银屑病	皮肤及皮下组织类疾病	4 237	2.86(2.77, 2.95)	2.84(4 716.71)
关节肿胀	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4 107	3.09(2.99, 3.19)	3.08(5 330.61)
关节炎	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2 788	3.23(3.11, 3.36)	3.22(3 928.98)
活动度降低	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2 703	3.31(3.18, 3.44)	3.30(3 976.32)
肌肉骨骼僵硬	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2 377	2.33(2.24, 2.43)	2.33(1 695.65)
操作性疼痛	各类损伤、中毒及手术并发症	2 249	9.65(9.21, 10.10)	9.62(13 797.46)
溃疡性结肠炎	胃肠道系统疾病	2 153	7.16(6.83, 7.50)	7.14(9 536.44)
怀孕期间的接触	各类损伤、中毒及手术并发症	2 066	2.60(2.49, 2.72)	2.60(1 903.28)
系统性红斑狼疮	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2 053	8.28(7.89, 8.68)	8.26(10 714.68)
炎症	全身性疾病及给药部位各种反应	1 993	3.95(3.78, 4.14)	3.95(3 964.06)
术后并发症	各类损伤、中毒及手术并发症	1 931	14.56(13.82, 15.35)	14.52(17 482.11)
椎间盘突出症*	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1 899	8.75(8.32, 9.19)	8.72(10 518.64)
肌肉骨骼疼痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1 894	2.23(2.13, 2.34)	2.23(1 208.67)
便血	胃肠道系统疾病	1 819	3.25(3.10, 3.41)	3.25(2 604.77)

*:阿达木单抗说明书中未收录

2.2.2 SOC 对PT进行SOC分类排序,共涉及27个SOC。阿达木单抗相关AE报告的主要SOC为各种肌肉骨骼及结缔组织疾病(68 227例),其次为胃肠道系统疾病(50 682例),各类损伤、中毒及手术并发症(32 404例)、感染及侵染类疾病(15 651例),全身性疾病及给药部位各种反应(15 424例)等。结果见图1。

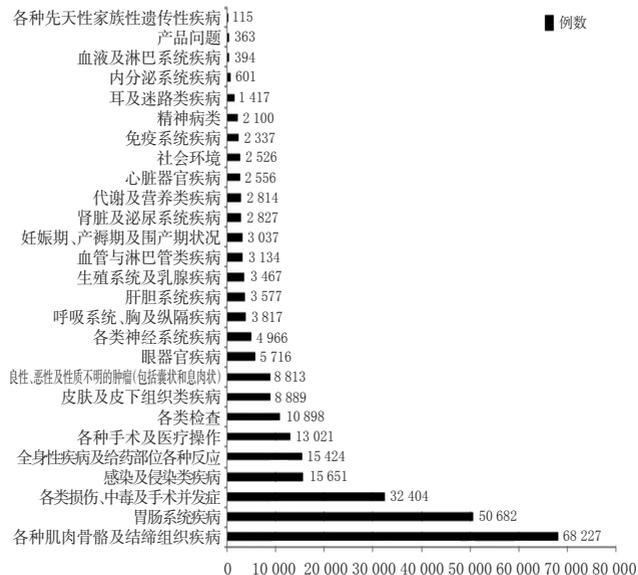


图1 阿达木单抗相关AE报告的SOC

2.2.3 重点SOC的PT分布 将报告数排名前3位的SOC及临床关注的重点SOC[感染及侵染类疾病,良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状),各类神经系统疾病,生殖系统及乳腺疾病,心脏器官疾病及内分泌系统疾病等]进行分析。结果见表4(除感染及侵染类疾病外,其余SOC均分析排名前10位的PT)。

表4 阿达木单抗相关AE的重点SOC的PT分布

SOC	PT	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛	11 005	2.55(2.50, 2.60)	2.53(9 562.25)
	类风湿关节炎	5 893	4.27(4.15, 4.38)	4.24(13 108.37)
	骨关节炎	4 479	11.66(11.27, 12.06)	11.59(33 045.44)
	关节肿胀	4 107	3.09(2.99, 3.19)	3.08(5 330.61)
	关节炎	2 788	3.23(3.11, 3.36)	3.22(3 928.98)
	活动度降低	2 703	3.31(3.18, 3.44)	3.30(3 976.32)
	肌肉骨骼僵硬	2 377	2.33(2.24, 2.43)	2.33(1 695.65)
	系统性红斑狼疮	2 053	8.28(7.89, 8.68)	8.26(10 714.68)
	椎间盘突出	1 899	8.75(8.32, 9.19)	8.72(10 518.64)
	肌肉骨骼疼痛	1 894	2.23(2.13, 2.34)	2.23(1 208.67)
胃肠道系统疾病	克罗恩病	7 765	16.72(16.27, 17.17)	16.54(78 493.10)
	腹痛	5 117	2.10(2.05, 2.16)	2.10(2 785.12)
	肠梗阻	4 478	14.10(13.63, 14.60)	14.02(39 317.87)
	溃疡性结肠炎	2 153	7.16(6.83, 7.50)	7.14(9 536.44)
	便血	1 819	3.25(3.10, 3.41)	3.25(2 604.77)
	胃肠炎症	1 574	26.76(25.08, 28.55)	26.70(22 650.66)
	结肠炎	1 499	3.88(3.68, 4.09)	3.87(2 891.69)
	排便频率增加	1 456	5.68(5.38, 6.01)	5.67(4 865.19)
	小肠梗阻	1 253	11.41(10.71, 12.15)	11.39(9 087.50)
	肠狭窄	1 245	55.78(51.09, 60.90)	55.68(2 674.02)
各类损伤、中毒及手术并发症	操作性疼痛	2 249	9.65(9.21, 10.10)	9.62(13 797.46)
	怀孕期间的接触	2 066	2.60(2.49, 2.72)	2.60(1 903.28)
	术后并发症	1 931	14.56(13.82, 15.35)	14.52(17 482.11)
	道路交通事故	1 128	2.82(2.66, 3.00)	2.82(1 230.50)
	半月板损伤	1 077	17.57(16.35, 18.90)	17.55(11 413.38)
	给予了禁忌产品	1 043	2.31(2.17, 2.45)	2.30(724.83)
	肢体损伤	986	3.15(2.95, 3.36)	3.15(1 332.35)
	关节损伤	802	3.63(3.37, 3.90)	3.62(1 387.35)
	肌腱断裂	785	6.49(6.02, 7.00)	6.49(3 101.65)
	关节脱位	738	7.14(6.60, 7.72)	7.13(3 264.19)
感染及侵染类疾病	葡萄球菌感染	876	2.65(2.47, 2.84)	2.65(838.35)
	术后感染	823	9.90(9.16, 10.69)	9.89(5 191.69)
	难辨梭状芽孢杆菌感染	801	2.72(2.53, 2.92)	2.72(809.55)
	脓肿	687	4.48(4.14, 4.85)	4.48(1 655.77)
	局部感染	686	2.30(2.13, 2.49)	2.30(475.05)
	术后伤口感染	582	8.08(7.39, 8.84)	8.08(2 964.98)
	结核病	559	4.24(3.88, 4.63)	4.24(1 240.68)
	胃肠感染	556	5.65(5.17, 6.18)	5.65(1 845.46)
	肠脓肿	397	25.33(22.30, 28.78)	25.32(5 513.08)
	细菌性感染	380	2.09(1.88, 2.31)	2.09(203.52)
肺结核	112	2.54(2.10, 3.08)	2.54(97.84)	
播散型结核	95	4.66(3.76, 5.77)	4.66(242.49)	
潜伏性结核	92	3.77(3.05, 4.68)	3.77(170.23)	
淋巴结核	37	5.28(3.74, 7.45)	5.28(112.44)	
腹膜结核	19	6.03(3.71, 9.79)	6.03(68.55)	
胃肠道结核	18	8.15(4.89, 13.57)	8.15(92.55)	
肠结核病	17	7.60(4.51, 12.81)	7.60(80.91)	
肺外结核病	17	5.39(3.24, 8.97)	5.39(53.12)	
骨结核	14	4.29(2.47, 7.47)	4.29(31.72)	
中枢神经系统结核	14	5.15(2.94, 9.00)	5.15(41.06)	
结核性胸膜炎	10	2.29(1.21, 4.34)	2.29(6.85)	
肝结核	7	10.39(4.50, 24.03)	10.39(46.43)	
中枢神经系统结核瘤	7	2.95(1.37, 6.38)	2.95(8.37)	
皮肤结核	6	3.09(1.34, 7.11)	3.09(7.84)	
肾结核	5	3.57(1.43, 8.94)	3.57(8.43)	
胸内淋巴结核	5	61.86(14.78, 258.87)	61.86(112.27)	
泌尿生殖系统结核	3	3.59(1.10, 11.75)	3.59(5.12)	
脾结核	3	10.12(2.82, 36.29)	10.12(19.38)	

*:阿达木单抗说明书中未收录

续表 4

SOC	PT	例数	ROR(95%CI)	PRR(χ^2)	
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	基底细胞癌	614	3.08(2.84,3.35)	3.08(797.33)	
	皮肤癌	547	3.19(2.93,3.49)	3.19(758.55)	
	淋巴瘤	539	3.76(3.44,4.11)	3.76(991.73)	
	女性乳腺癌	437	9.31(8.38,10.34)	9.30(2 588.95)	
	子宫平滑肌瘤*	383	5.79(5.20,6.45)	5.79(1 313.25)	
	黑色素痣	320	5.26(4.67,5.91)	5.25(965.44)	
	肿瘤	294	2.51(2.23,2.83)	2.51(250.94)	
	鳞状细胞癌	292	2.62(2.32,2.95)	2.62(272.22)	
	脑肿瘤*	246	2.63(2.31,3.00)	2.63(232.66)	
	脂肪瘤*	224	9.06(7.83,10.48)	9.06(1 290.65)	
	各类神经系统疾病	腕管综合征*	1 334	10.29(9.68,10.93)	10.27(8 743.86)
		神经压迫	769	7.92(7.32,8.56)	7.91(3 826.65)
		坐骨神经痛	489	2.82(2.57,3.09)	2.82(532.86)
		颅内动脉瘤*	211	5.41(4.69,6.26)	5.41(662.46)
		神经根压迫	186	27.19(22.50,32.85)	27.18(2 707.72)
		脱髓鞘	186	5.24(4.49,6.11)	5.24(558.96)
		颈动脉闭塞	177	6.56(5.59,7.69)	6.56(708.43)
		脊髓压迫	173	3.95(3.38,4.62)	3.95(344.73)
		脑血栓形成*	112	4.42(3.64,5.38)	4.42(265.08)
单瘫*		90	2.10(1.70,2.60)	2.10(49.15)	
生殖系统及乳腺疾病		卵巢囊肿*	475	4.48(4.07,4.93)	4.48(1 144.86)
		乳房硬块*	257	3.86(3.39,4.39)	3.86(493.13)
		前列腺肥大*	202	4.42(3.82,5.12)	4.42(478.25)
		子宫内膜异位症*	198	4.36(3.76,5.05)	4.36(458.27)
		女性生殖道瘘*	178	13.06(11.01,15.49)	13.06(1 466.12)
		子宫出血*	148	2.78(2.35,3.28)	2.78(156.46)
		子宫息肉*	135	8.95(7.42,10.80)	8.95(767.96)
		乳腺囊肿*	112	6.66(5.45,8.15)	6.66(456.97)
		宫颈细胞化生不良*	102	5.86(4.76,7.22)	5.86(355.13)
	子宫脱垂*	91	9.20(7.32,11.58)	9.20(533.21)	
	心脏器官疾病	冠状动脉闭塞*	1 210	12.79(11.98,13.65)	12.77(9 765.73)
		心脏扩大*	231	2.13(1.87,2.43)	2.13(131.20)
		心瓣膜关闭不全*	184	6.15(5.26,7.19)	6.15(680.39)
		冠状动脉硬化*	133	2.82(2.37,3.37)	2.82(145.47)
		心瓣膜疾病*	123	2.28(1.90,2.74)	2.28(83.43)
		冠状动脉狭窄*	103	2.83(2.32,3.46)	2.83(113.41)
		主动脉瓣狭窄*	85	5.46(4.35,6.85)	5.46(269.87)
		主动脉瓣关闭不全*	77	2.57(2.04,3.24)	2.57(68.95)
		心内血栓*	73	2.50(1.98,3.17)	2.50(61.79)
心脏瓣膜狭窄*		46	12.84(9.18,17.95)	12.84(373.08)	
内分泌系统疾病		甲状腺肿块*	295	5.67(5.01,6.41)	5.66(983.19)
		甲状腺肿*	160	3.69(3.14,4.34)	3.69(285.24)
		原发性慢性肾上腺皮质功能减退症*	25	2.04(1.36,3.04)	2.03(12.48)
		甲状腺囊肿*	25	3.74(2.48,5.65)	3.74(45.63)
		亚急性甲状腺炎*	24	8.10(5.21,12.59)	8.10(122.58)
		肾上腺肿块*	23	2.84(1.86,4.33)	2.84(25.40)
		原发性甲状旁腺功能亢进症*	11	3.49(1.88,6.48)	3.49(17.86)
		肾上腺肿大*	8	2.88(1.40,5.92)	2.88(9.13)
		甲状腺钙化*	5	8.07(3.07,21.23)	8.07(25.44)
	肾上腺功能亢进症*	5	3.87(1.54,9.71)	3.87(9.62)	

3 讨论

3.1 报告数排名前20的PT与主要SOC

在报告数排名前20位的PT中,以原发疾病相关的PT(如关节痛、克罗恩病、类风湿关节炎等)较多,其次为炎症和疼痛相关的PT(如操作性疼痛、炎症等)。主要SOC包括各种肌肉骨骼及结缔组织疾病,胃肠系统疾病,各类损伤、中毒及手术并发症,感染及侵染类疾病,

全身性疾病及给药部位各种反应等。有研究证实,TNF- α 抑制剂用于自身免疫疾病时可诱发其他免疫类疾病^[8]。2%~5%的类风湿关节炎、强直性脊柱炎患者使用阿达木单抗后,可出现类似银屑病的症状,称为反常银屑病^[9]。反常银屑病在分子水平上不同于传统银屑病,其特征为I型干扰素的选择性过度表达,浆细胞样树突状细胞在皮肤积聚,T细胞数量减少,从而导致持续过度活跃的炎症过程,而不会触发T细胞自身免疫^[9]。本研究共收集到银屑病4 237例,由于阿达木单抗既可治疗银屑病,也可能引发银屑病,因此无法区分此上报例数是原发疾病还是药物引起的AE。有研究发现,使用阿达木单抗后,部分患者可发生狼疮样综合征^[10]。本研究共上报系统性红斑狼疮2 053例,建议临床用药时应关注患者是否出现狼疮相关临床表现(如关节炎、皮疹),并监测免疫指标(包括阳性抗核抗体、抗双链DNA抗体及C3/C4水平等)。

3.2 感染及侵染类疾病

由于TNF- α 在防御病原体方面具有重要作用,使用TNF- α 抑制剂会影响患者免疫系统的正常功能,更容易导致感染^[11]。有研究发现,阿达木单抗的严重感染风险为每100例患者的年发生率为1.97%^[12]。一项全球多中心研究显示,严重感染事件是阿达木单抗最常见的严重AE,在类风湿关节炎或克罗恩病患者中发生率最高,常表现为蜂窝织炎、肺炎、阑尾炎、带状疱疹、尿路感染、胃肠道脓肿、胃肠炎等^[13]。本研究共收集到感染相关报告15 651例,排名前10位的PT主要有葡萄球菌感染、术后感染、难辨梭状芽孢杆菌感染、脓肿、局部感染、术后伤口感染、结核病、胃肠感染、肠脓肿和细菌性感染,该结果与文献报道结果^[14]一致。有研究显示,患者可在抗TNF- α 治疗期间出现活动性结核病,在某些情况下,即使在治疗前结核菌素检测为阴性,且在已知危险因素的情况下,也可能出现活动性结核病,以粟粒性或肺外结核病表现较为频繁^[15]。本研究中,结核相关AE共有1 040例,以结核病最多,其次为肺结核、播散型结核、潜伏性结核、淋巴结结核、腹膜结核、胃肠道结核等。Keane等^[16]对70例接受英夫利昔单抗出现结核病的患者分析后发现,57%为肺外结核,淋巴结是最常见的感染部位。卫菁等^[3]研究显示,使用阿达木单抗的患者中肺外结核主要出现在腹膜。本研究中,肺外结核主要出现在淋巴结,其次是腹膜、胃肠道。因此,建议临床在使用阿达木单抗时,应注意监测患者的活动性结核体征和症状(包括最初潜伏性结核检查结果为阴性的患者)。

3.3 良性、恶性及性质不明的肿瘤

在报告的良性、恶性及性质不明的肿瘤中,基底细胞癌、皮肤癌、黑色素痣、脂肪瘤等侵犯部位主要为皮肤,这与阿达木单抗说明书记载的常见恶性肿瘤为皮肤癌和淋巴瘤一致。有研究证实,使用阿达木单抗的银屑

病患者患非黑色素瘤皮肤癌的风险增加^[17-18],然而银屑病本身也会增加恶性肿瘤的发生风险,因此应谨慎评估阿达木单抗治疗银屑病后出现的恶性肿瘤;除皮肤癌外,其他恶性肿瘤如B细胞淋巴瘤、结膜鳞状上皮内肿瘤或多发性鳞状细胞癌也有报道^[19]。Muller等^[20]对使用英夫利昔单抗和阿达木单抗的成年炎症性肠病患者进行了大规模观察性队列研究,共纳入298 717例炎症性肠病患者,在接受TNF- α 抑制剂治疗的患者中共诊断出692例恶性肿瘤,总发生率为1.0%;最常见的恶性肿瘤为非黑色素瘤皮肤癌(17.8%)、消化道恶性肿瘤(17.3%)和血液系统恶性肿瘤(15.3%);其中有11项研究评估了TNF- α 抑制剂与恶性肿瘤之间的相关性,结果10项研究未发现两者具有显著相关性,1项研究认为TNF- α 抑制剂暴露患者的淋巴瘤发生风险有所增加。因此,建议使用阿达木单抗的患者需对其预后进行评估。

3.4 各类神经系统疾病

在报告的各类神经系统疾病中,有186例患者发生脱髓鞘。有研究发现,尽管TNF- α 抑制剂被认为相对安全,但仍有发生与TNF- α 抑制剂治疗相关的中枢神经系统脱髓鞘的病例报告^[21]。有脱髓鞘家族史的系统性自身免疫性疾病患者使用TNF- α 抑制剂也可能增加中枢神经系统脱髓鞘的发生风险^[22]。因此,对于有脱髓鞘病史或家族史的患者,应避免使用TNF- α 抑制剂。此外,腕管综合征、颅内动脉瘤、脑血栓形成、单瘫均未在阿达木单抗说明书中收录,故患者使用阿达木单抗时需注意这些AE的发生。

3.5 生殖系统及乳腺疾病

在报告的生殖系统及乳腺疾病中,排名前10位的AE主要有卵巢囊肿、乳房硬块、前列腺肥大、子宫内膜异位症、女性生殖道瘘、子宫出血、子宫息肉、乳腺囊肿、宫颈细胞化生不良、子宫脱垂,且这些AE均未在阿达木单抗说明书中收录。有研究发现,使用阿达木单抗的银屑病患者可出现月经过多和严重痛经^[23]。因此,建议临床使用该药时,应告知患者可能会出现上述AE,并加强用药监护。

3.6 心脏器官疾病

在报告的心脏器官疾病中,排名前10位的AE主要有冠状动脉闭塞、心脏扩大、心瓣膜关闭不全、冠状动脉硬化、心瓣膜疾病、冠状动脉狭窄、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、心内血栓、心脏瓣膜狭窄,且这些AE均未在阿达木单抗说明书中收录。有研究显示,使用TNF- α 抑制剂会引起冠状动脉闭塞^[24],但因类风湿关节炎本身可导致严重冠状动脉血管炎,或发生ST段心肌梗死的全身炎症,因此若使用阿达木单抗后发生了相关AE,应注意与原发疾病导致的AE进行鉴别诊断^[25]。还有一项多中心研究在使用了阿达木单抗的银屑病患者中首次报告了4例严重的充血性心力衰竭事件^[13]。因

此,建议临床使用阿达木单抗时,应高度重视该药对心脏器官可能造成的影响,密切监测患者的心功能。

3.7 内分泌系统疾病

在报告的内分泌系统疾病中,排名前10位的AE主要有甲状腺肿块、甲状腺肿、原发性慢性肾上腺皮质功能减退症、甲状腺囊肿、亚急性甲状腺炎、肾上腺肿块、原发性甲状旁腺功能亢进症、肾上腺肿大、甲状腺钙化、肾上腺功能亢进症,这些AE均未在阿达木单抗说明书中收录。因此,建议临床使用阿达木单抗时,应重视该药对内分泌系统如甲状腺功能及肾上腺功能可能造成的影响,密切监测患者的甲状腺功能和肾上腺功能。

综上所述,临床在使用阿达木单抗时,应注意患者可能发生的与自身免疫系统相关的反常银屑病、狼疮样综合征;同时关注严重感染、结核病、恶性肿瘤、脱髓鞘、充血性心力衰竭等AE,若发生相关AE,应及时采取干预措施;此外,还应特别关注颅内动脉瘤、卵巢囊肿、冠状动脉闭塞、甲状腺肿块等说明书中未提及的AE,以保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] MACHOLD K P, SMOLEN J S. Adalimumab: a new TNF-alpha antibody for treatment of inflammatory joint disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2003, 3(2): 351-360.
- [2] 陈霞, 钟文, 王松. 阿达木单抗生物类似药临床药代动力学比对研究的指导原则解读和文献综述[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(20): 3377-3382.
- [3] 卫菁, 蔡俊, 张忠华. 肿瘤坏死因子- α 拮抗剂致结核文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(11): 1171-1174, 1178.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 侯永芳, 任经天, 江静, 等. 药品不良反应信号检测方法研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(7): 369-372.
- [7] 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.
- [8] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, SOTO M J, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, 22(5): 847-861.
- [9] CONRAD C, DI DOMIZIO J, MYLONAS A, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 25.
- [10] ARNAUD L, MERTZ P, GAVAND P E, et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(4): 504-508.

- [11] RAHMAN M M, MCFADDEN G. Modulation of tumor necrosis factor by microbial pathogens[J]. *PLoS Pathog*, 2006, 2(2):e4.
- [12] KALB R E, FIORENTINO D F, LEBWOHL M G, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) [J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151(9):961-969.
- [13] BURMESTER G R, PANACCIONE R, GORDON K B, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(4):517-524.
- [14] DIXON W G, HYRICH K L, WATSON K D, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3):522-528.
- [15] GUINARD E, BULAI LIVIDEANU C, BARTHÉLÉMY H, et al. Active tuberculosis in psoriasis patients treated with TNF antagonists: a French nationwide retrospective study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(8):1336-1341.
- [16] KEANE J, GERSHON S, WISE R P, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(15):1098-1104.
- [17] MANSOURI Y, GOLDENBERG G. Biologic safety in psoriasis: review of long-term safety data[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015, 8(2):30-42.
- [18] VAN LÜMIG P P, MENTING S P, VANDEN REEK J M, et al. An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(4):752-760.
- [19] SATOR P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018, 9(8):147-158.
- [20] MULLER M, D' AMICO F, BONOVAS S, et al. TNF inhibitors and risk of malignancy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(5):840-859.
- [21] KEMANETZOGLOU E, ANDREADOU E. CNS demyelination with TNF- α blockers[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(4):36.
- [22] DING T N, LEDINGHAM J, LUQMANI R, et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(11):2217-2219.
- [23] SCHEINFELD N. Menorrhagia and severe menstrual pain related to the use of adalimumab in a psoriatic[J]. *J Dermatolog Treat*, 2008, 19(3):188-189.
- [24] GREENWALD M W, SHERGY W J, KAINE J L, et al. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(3):622-632.
- [25] BEHNES M, AKIN I, BORGGREFE M, et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitor treatment on proximal right coronary chronic total occlusion in a patient with rheumatoid arthritis[J]. *Circulation*, 2015, 131(4):e26-e28.

(收稿日期:2022-04-22 修回日期:2022-07-14)

(编辑:陈宏)

(上接第2005页)

- [23] KOUROUKIS T, WHITE D, KRUSE M, et al. Cost-utility of bortezomib in induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma patients in Canada[J]. *Blood*, 2013, 122(21):1735.
- [24] 吴灵珍,戴崇文,彭宏凌.多发性骨髓瘤日间病房管理模式的医疗成本探讨[J].*中国医疗保险*, 2019(9):56-60.
- [25] LU J, CHEN W D. Cost-effectiveness of lenalidomide plus low-dose dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for stem cell transplantation in China[J]. *J Comp Eff Res*, 2019, 8(12):979-992.
- [26] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients multiple myeloma[EB/OL].[2022-03-04]. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/myeloma-patient.pdf>.

(收稿日期:2022-03-31 修回日期:2022-07-13)

(编辑:孙冰)