

基于 FAERS 数据库的达雷妥尤单抗相关药品不良反应信号挖掘[△]

焦敏^{1*}, 滕威^{1,2}, 沈皓^{1,2}, 龚福恺¹, 吴建华^{1,2#} (1. 新疆维吾尔自治区人民医院药学部, 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆维吾尔自治区临床药学研究所, 乌鲁木齐 830001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)12-1528-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.12.025



摘要 目的:利用美国食品药品监督管理局药品不良事件报告系统(FAERS)数据库,对达雷妥尤单抗的药品不良反应进行挖掘,为临床合理用药提供参考。方法:调取 FAERS 数据库中达雷妥尤单抗自 2014 年在美国上市后连续 32 个季度的数据,采用报告比值比法和比例报告比法进行药品不良反应信号检测。结果:共得到达雷妥尤单抗相关药品不良反应报告 17 757 例,目标不良反应(死亡)报告 772 例;患者年龄主要在 17~79 岁,男性多于女性;报告例数排序居前三位的国家为美国、印度及法国;发生频次较高的不良反应主要集中于输液相关反应、肺炎、腹泻和中性粒细胞减少等。结论:临床使用达雷妥尤单抗时,不仅需要关注常见的不良反应,而且应对药品说明书中没有提到的不良反应加以重视,及时采取预防措施,减少不良反应发生。
关键词 达雷妥尤单抗;药品不良反应;信号挖掘;美国食品药品监督管理局药品不良事件报告系统

Signal Mining of Adverse Drug Reactions of Daratumumab Based on FAERS Database[△]

JIAO Min¹, TENG Wei^{1,2}, SHEN Hao^{1,2}, GONG Fukai¹, WU Jianhua^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Xinjiang Uygur Municipal People's Hospital, Urumqi 830001, China; 2. Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To perform data mining on adverse drug reactions of datatumumab by using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), so as to provide references for clinical rational and safe medication. **METHODS:** Data from the FAERS database for 32 consecutive quarters of daretozumab since its launch in America in 2014 were retrieved, and adverse drug reaction signal detection was performed by using the reporting odds ratio and proportional report ratio methods. **RESULTS:** A total of 17 757 cases of datatumumab adverse reaction events were reported, and 772 cases of target adverse reaction (death) events were reported; the age was mainly in the range of 17-79 years old, and there were more males than females; the top 3 countries in terms of reported cases were the United States, India and France; and high frequency of adverse drug reactions were mainly focused on infusion-related reactions, pneumonia, diarrhea and neutropenia. **CONCLUSIONS:** The clinical application of datatumumab should not only pay attention to the common adverse reactions, but also pay attention to the adverse reactions that are not mentioned in the dispensary, and take preventive measures in time to reduce the occurrence of adverse drug reactions.

KEYWORDS Datatumumab; Adverse drug reactions; Signal mining; Food and Drug Administration Adverse Drug Event Reporting System

达雷妥尤单抗是国内首个获批的人源化、抗 CD38 IgG1κ 单克隆抗体,能与 CD38 特异性结合,诱导多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)细胞快速死亡,导致 MM 细胞溶解^[1]。

[△] 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2021D01C178);新疆维吾尔自治区药学会科研基金资助项目(No. YXH201905)

* 主管药师,硕士。研究方向:药事管理及药品综合评价。E-mail: xr58518@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药事管理、药品综合评价及临床药学。E-mail: 1520580268@qq.com

达雷妥尤单抗分别在 2015 年、2016 年和 2019 年被美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药物管理局和我国国家药品监督管理局批准为复发/难治性 MM 的单药治疗方案。达雷妥尤单抗在我国上市时间短,临床医师使用经验和安全性数据较少。FDA 不良事件报告系统(FAERS)包含所有美国上市药物的用药详细信息,是具有较多用药人群的数据库^[2-3]。因此,基于为医师、药师等医务工作者提供来自真实世界的药品不良反应(ADR)数据,本研究利用 FAERS 数据库挖掘达雷妥尤单抗的 ADR 信号,以补充药品说明书中的 ADR 信息,为临

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“daratumumab”“达雷妥尤单抗”“达拉木单抗”和“达雷木单抗”为检索词,检索 FAERS 数据库中达雷妥尤单抗自 2014 年 1 月在美国上市后连续 32 个季度的数据。将所得资料导入数据库中,删除重复数据。

1.2 数据提取和筛选

由于自发呈报系统的 ADR 描述用语具有多样性,为统计分析,需要使用特定的术语集或字典(如《药品不良反应术语使用指南》)将 ADR 描述用语加以规范,并将属于同名 ADR 首选术语(PT)下的描述用语进行合并,分别统计。去重,保留最新记录。

1.3 数据挖掘

采用报告比值比法(ROR)和比例报告比值比法(PRR)^[4]。目标药物与 ADR 之间计算结果>给定阈值,提示失衡,说明目标药物与目标 ADR 存在统计学关联^[5]。

2 结果

2.1 ADR 基本情况

经过检索统计分析,得到达雷妥尤单抗相关 ADR 报告 17 757 例,由达雷妥尤单抗引起的目标 ADR(死亡)报告 772 例,患者平均年龄为(57.05±23.49)岁,其他基本信息见表 1。

表 1 达雷妥尤单抗相关死亡事件基本信息

Tab 1 Basic information of death events related to datatumumab

项目	特征	死亡报告/例	构成比/%
性别	男性	325	42.10
	女性	228	29.53
	不清楚	219	28.37
年龄/岁	0~<18	31	4.02
	18~<41	4	0.52
	41~<66	111	14.38
	66~<80	201	26.04
	≥80	43	5.57
年份	未知	382	49.48
	2015 年	2	0.26
	2016 年	58	7.51
	2017 年	114	14.77
	2018 年	128	16.58
	2019 年	166	21.50
	2020 年	157	20.34
	2021 年	147	19.04
报告国家(报告数排序居前 10 位)	美国	309	40.03
	印度	48	6.22
	法国	43	5.57
	英国	35	4.53
	哥伦比亚	30	3.89
	加拿大	26	3.37
	阿根廷	22	2.85
	西班牙	17	2.20
	以色列	17	2.20
巴西	16	2.07	

2.2 信号检测结果

将检索到的 17 757 例 ADR 报告用 ROR 法和 PRR 法进行计算,合并同名并删除非 ADR 的 PT,再根据阈值为筛选条件,将其按信号强度(ROR,PRR)进行排序,得到 ADR 发生频次和信号强度排序居前 50 位的 PT,见表 2。

表 2 发生频次和信号强度排序居前 50 位的 PT

Tab 2 PT in the top 50 places ranked by occurrence

ADR	病例数	ROR	PRR
浆细胞复发性骨髓瘤	125	59.66	59.25
浆细胞瘤	93	56.82	56.52
浆细胞骨髓瘤	1 233	43.07	40.15
输液相关反应	1 695	40.24	36.50
肿瘤溶解综合征	121	18.36	18.24
多发性神经病	166	18.17	18.01
血细胞减少	105	16.20	16.11
中性粒细胞计数减少	294	9.68	9.54
巨细胞病毒感染	124	8.76	8.71
支气管痉挛	115	8.61	8.56
淋巴细胞减少	91	7.94	7.90
神经病变外周	560	7.65	7.44
中性粒细胞减少症	735	7.56	7.29
全血细胞计数减少	109	7.04	7.01
血小板减少症	611	6.60	6.41
呼吸道感染	124	6.02	5.98
中性粒细胞减少性发热	309	5.95	5.86
血小板计数减少	498	5.67	5.54
白细胞计数减少	472	5.32	5.20
脓毒性休克	164	4.56	4.53
实验室检查异常	111	4.40	4.38
全血细胞减少症	208	4.37	4.33
脓毒症	359	3.65	3.60
肺炎	981	3.72	3.57
白细胞	142	3.26	3.24
缺氧	93	3.10	3.09
贫血	521	3.07	3.01
心房颤动	256	3.01	2.98
上呼吸道感染	105	2.67	2.66
血氧饱和度下降	111	2.59	2.58
下呼吸道感染	91	2.58	2.57
感染	296	2.58	2.56
呼吸衰竭	156	2.32	2.31
心力衰竭	160	2.28	2.26
喘息	100	2.16	2.15
鼻塞	97	2.15	2.14
呼吸困难	704	2.10	2.06
急性肾损伤	251	2.05	2.04
深静脉血栓形成	133	2.01	2.00
血红蛋白降低	166	1.78	1.77
流涕	89	1.73	1.73
便秘	280	1.59	1.59
尿路感染	222	1.57	1.56
支气管炎	106	1.53	1.53
背痛	314	1.53	1.52
肺栓塞	141	1.52	1.51
血栓形成	108	1.48	1.47
全身健康恶化	107	1.48	1.47
咳嗽	333	1.47	1.47
腹泻	774	1.47	1.45

2.3 相关死亡事件分析

死亡事件报告 772 例,ROR 和 PRR 法信号检测结果有所差异,PRR = 1.09(<2),ROR = 1.09(<2),提示未生成可疑信号,但是 $\chi^2 = 6.03(>4)$,ROR 的 95%CI 下限为 1.01(>1),提

示生成可疑信号,几种方法检测结果不一,需进一步关注,见表3。

表3 相关死亡事件的信号检测结果

死亡事件	PT	病例数	DE/D	ROR	ROR的95%CI	PRR	χ^2
死亡	死亡	743	0.06	1.58	1.47~1.70	1.54	147.91
	猝死	25	0.14	2.30	1.55~3.41	2.30	17.08
	其他	2	0.01	1.00	0.25~3.99	1.00	0.12
	细胞死亡	2	0.01	1.16	0.29~4.63	1.16	0.03
	合计	772	0.07	1.10	1.02~1.18	1.09	6.04

2.4 死亡事件中的联合用药分析

死亡事件报告中,与达雷妥尤单抗联合应用的药物主要为皮质类固醇激素受体激动剂、蛋白酶抑制剂,见表4。

表4 死亡事件报告中与雷达妥尤单抗联合应用的药物种类及药品

合并药物类别(按照药物作用机制分类)	病例数	使用率/%	合用药品	病例数	使用率/%
CD38 抗体相互作用	772	100.00	地塞米松	557	72.15
皮质类固醇激素受体激动剂	300	38.86	硼替佐米	187	24.22
蛋白酶抑制剂	214	27.72	来那度胺	180	23.32
DNA 聚合酶抑制剂	75	9.72	波马度胺	121	15.67
环氧合酶抑制剂	55	7.12	阿司匹林	108	13.99
烷化活性(alkylating activity)	54	6.99	硼替佐米	75	9.72
全阿片类激动剂	29	3.76	阿昔洛韦钠	69	8.94
靶向凝血酶(FXa)抑制剂	26	3.37	卡非佐米	67	8.68
细胞色素 P450C9 抑制剂	23	2.98	沙利度胺	43	5.57
细胞色素 P450C19 抑制剂	22	2.85	阿司匹林	40	5.18
黄嘌呤氧化酶抑制剂	19	2.46	环磷酰胺	38	4.92
质子泵抑制剂	17	2.20	加巴喷丁	31	4.02
组胺 H2 受体拮抗剂	16	2.07	对乙酰氨基酚	29	3.76
渗透活性	16	2.07	呋塞米	27	3.50
二氢叶酸还原酶抑制剂	15	1.94	麦角钙化醇	22	2.85
有机阳离子转运蛋白 2 抑制剂	15	1.94	盐酸昂丹司琼	22	2.85
P-糖蛋白抑制剂	15	1.94	泼尼松	22	2.85
肾上腺素能 β_2 拮抗剂	14	1.81	洋托拉唑	21	2.72
肾上腺素能 α 拮抗剂	14	1.81	酒石酸美托洛尔	20	2.59
肾上腺素能 β_1 拮抗剂	14	1.81	别嘌醇	18	2.33

2.5 适应证分析

浆细胞骨髓瘤、预防、高血压、疼痛等疾病的患者死亡病例平均诊断率相对较高,见表5。

3 讨论

达雷妥尤单抗能够通过多种机制诱导骨髓瘤细胞快速死亡,一方面,与 MM 浆细胞表面的跨膜胞外酶 CD38 分子结合,使细胞裂解,具有广谱杀伤活性和抗肿瘤活性。此外,有研究结果显示,达雷妥尤单抗能有效延长 MM 患者的生存期^[6]。另一方面,可以消耗 CD38⁺髓样来源的抑制细胞、增加辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞的产生,发挥免疫调节作用^[7]。达雷妥尤单抗在我国上市较晚,缺乏其治疗 MM 的疗效及安全性资料。

本次 FAERS 数据库挖掘发现,达雷妥尤单抗相关 ADR 报

表5 适应证分析

Tab 5 Analysis of indications

诊断相关 PT	非死亡病例 诊断数/例	诊断率/ %	死亡病例 诊断数/例	诊断率/ %	诊断相对 增长率/%
浆细胞骨髓瘤	13 318	46.56	413	43.70	-2.85
预防	1 197	16.77	20	20.00	3.23
高血压	760	12.79	3	3.75	-9.04
疼痛	445	8.59	7	9.09	0.50
便秘	403	9.35	3	4.35	-5.00
恶心	352	10.02	3	4.69	-5.33
背痛	255	8.07	4	6.56	-1.51
失眠	240	8.97	1	2.17	-6.80
复发浆细胞骨髓瘤	234	9.61	6	13.33	3.72
腹泻	194	8.81	1	2.56	-6.25
食管反流病	188	9.37	1	2.63	-6.74
贫血	180	9.90	3	8.11	-1.79
2 型糖尿病	145	8.85	3	8.82	-0.02
糖尿病	134	8.97	2	6.45	-2.52
浆细胞白血病	109	8.01	5	17.24	9.23
低钾血症	102	8.15	1	4.17	-3.99
发热	92	8.01	2	8.70	0.69
外周水肿	93	8.80	1	4.76	-4.04
低钙血症	88	9.13	1	5.00	-4.13
哮喘	80	9.13	2	10.53	1.39
关节痛	77	9.67	1	5.88	-3.79
肌肉痉挛	74	10.29	1	6.25	-4.04
尿路感染	74	11.47	1	6.67	-4.81
抗凝治疗	73	12.78	1	7.14	-5.64
高尿酸血症	71	14.26	1	7.69	-6.56
肺栓塞	60	16.71	2	18.18	1.47
皮疹	61	20.40	1	11.11	-9.29
原发性淀粉样变性	43	34.40	3	60.00	25.60
青光眼	42	51.22	1	50.00	-1.22
水肿	40	100.00	1	100.00	0.00

告数从 2017 年开始逐年升高。772 例达雷妥尤单抗相关死亡事件报告中,上报例数排序居前三位的国家分别为美国、印度和法国,其中美国上报例数最多,为 309 例(占 40.03%)。国家发达程度可能与药品安全性重视程度存在关联性,因此,提示其他国家也应加强达雷妥尤单抗相关 ADR 的监测与上报。

输注反应(IRR)是应用达雷妥尤单抗最常见的 ADR 之一,文献报道其发生率高达 45.3%^[8];1—2 级 IRR 发生率为 5%~47%,3 级 IRR 发生率为 0~10%,常见的 IRR 包括胸闷/呼吸困难(49%)、咳嗽(30%)、鼻塞/流涕(24%)、眼部不适(18%)和恶心/呕吐(18%)^[9-12]。本研究中,排序居第 1 位的 ADR 为输液相关 ADR,报告例数为 1 695 例,与上述文献结果一致,提示本研究结果相对可靠。达雷妥尤单抗属于外源性蛋白生物制剂,容易出现输液反应。有研究表明,输注达雷妥尤单抗前加用非甾体抗炎药、抗组胺药可减少 IRR^[13]。输注前可给予患者抗组胺药、退热药和皮质类固醇类药物进行预防,可选择首次输注孟鲁司特钠进行预防^[14]。

达雷妥尤单抗对 MM 的疗效已得到公认,不管是单药还是联合用药方案。一项达雷妥尤单抗单药治疗 MM 患者的疗效和安全性 I/II 期的临床研究结果表明,患者对达雷妥尤单

抗具有良好的耐受性,有 2 例出现Ⅲ级毒性(1 例贫血及 1 例天冬氨酸转氨酶水平升高),且均未达到最大耐受剂量。一项采用达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松(DRd 方案)的临床研究结果表明,ADR 主要表现为中性粒细胞减少、贫血及血小板减少^[15]。一项研究在传统的三药联合方案(硼替佐米+环磷酰胺/阿霉素+地塞米松,对照组)的基础上加用达雷妥尤单抗(观察组),两组患者 ADR 发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),提示达雷妥尤单抗未增加 ADR,患者耐受性良好;但贫血、血小板减少和中性粒细胞减少等血液学不良反应在两组患者中仍有较高比例^[10]。本研究,中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血分别为 735、611 和 521 例,提示临床医师在使用达雷妥尤单抗时应注意上述 ADR 的发生和预防。

药品说明书中报道,达雷妥尤单抗可引起乙型肝炎病毒再激活^[16]。一项研究结果显示,使用达雷妥尤单抗注射导致肝损伤、氨基转移酶升高^[17]。达雷妥尤单抗引起的肝炎病毒再激活可能与抑制细胞免疫反应有关。肝炎病毒再激活可导致氨基转移酶异常。2 项临床研究^[18-19]没有报道乙型肝炎病毒的检测结果,上市后的研究^[20]也没有阐明乙型肝炎病毒再激活和氨基转移酶异常的发生顺序。达雷妥尤单抗相关氨基转移酶异常的机制有待探索。危险因素可能包括自体干细胞移植、MM 患者存在免疫抑制。达雷妥尤单抗等病毒激活药物可能促进乙型肝炎病毒的再激活,尤其是在乙型肝炎高发的我国,因此,为了患者和输血安全,患者应在达雷妥尤单抗治疗前后进行乙型肝炎五项标志物检测。当使用有肝炎病毒再激活风险的化疗药物时,如在前次化疗期间发生药物相关性肝损伤,再次暴露药物时应进行预防性肝保护^[21]。达雷妥尤单抗致肝损伤、氨基转移酶升高的 ADR 较少,只有个别报道,在本次挖掘的数据库也未提及,可能由于 FAERS 系统是免费开放的数据库,数据来源较广,可能存在数据缺失和不规范的情况。

综上所述,本研究通过开放 FAERS 数据库对达雷妥尤单抗相关 ADR 进行信号挖掘,结果与药品说明书和文献报道基本一致。但本研究存在一定的局限性:(1)报告数据分析存在

一定误差,有个别性别不清楚、年龄未知等不规范报告,对数据分析造成影响;(2)数据来源于欧美国家,与我国存在一定差距,但本研究为大样本的数据挖掘,可以为我国药物安全性探索提供方向。

参考文献

- [1] VAN DE DONK N W C J, RICHARDSON P G, MALAVASI F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future [J]. *Blood*, 2018, 131(1): 13-29.
- [2] 高鹏,程峰.基于 FAERS 数据库挖掘开展的药物安全性研究进展[J].*中国医院药学杂志*, 2023, 43(3): 337-340.
- [3] Anon. FAERS 数据库说明文件[EB/OL]. (2022-05-18)[2022-11-29]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDEFAERS.html>.
- [4] 张婧媛,白羽霞,韩晟,等.数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J].*药物不良反应杂志*, 2016, 18(6): 412-416.
- [5] 马欣颖,黄倩,杨春燕,等.以达雷妥尤单抗为基础的联合治疗方案治疗多发性骨髓瘤的效果及安全性[J].*白血病·淋巴瘤*, 2022, 31(9): 544-546.
- [6] MOREAU P, ATTAL M, HULIN C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 29-38.
- [7] KREJCIK J, CASNEUF T, NIJHOF I S, et al. Daratumumab depletes CD38 + immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2016, 128(3): 384-394.
- [8] PALUMBO A, CHANAN-KHAN A, WEISEL K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 754-766.
- [9] ROUSSEL M, MERLINI G, CHEVRET S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis [J]. *Blood*, 2020, 135(18): 1531-1540.

(下转第 1536 页)

(上接第 1527 页)

- [15] COLWELL C W Jr, SPIRO T E, TROWBRIDGE A A, et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin clinical trial group[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1994, 76(1): 3-14.
- [16] GUEVARA A, LABARCA J, GONZÁLEZ-MARTIN G. Heparin-induced transaminase elevations: a prospective study[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1993, 31(3): 137-141.
- [17] YANG X, LI N, GUO T T, et al. Comparison of the effects of low-molecular-weight heparin and fondaparinux on liver function in patients with pulmonary embolism[J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(12): 1671-1678.
- [18] RUSSO M W, WATKINS P B. Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? [J]. *Gastroen-*

terology, 2004, 126(5): 1477-1480.

- [19] YASUTAKA Y, FUJIOKA S, TSUBOI Y, et al. Liver toxicity of intravenous heparin treatment in patients with acute ischemic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 226: 107630.
- [20] LEO M, PONZIANI F R, NESCI A, et al. Low molecular weight heparin as cause of liver injury: case report and literature review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7649-7654.
- [21] EHRENFORTH S, SCHEENK J F, SCHARRER I. Liver damage induced by coumarin anticoagulants [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25(1): 79-83.
- [22] LIAKONI E, RÄTZ BRAVO A E, TERRACCIANO L, et al. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(10): 1683-1686.

(收稿日期:2023-01-16 修回日期:2023-07-11)