

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0394-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.14

基于 FAERS 数据库的雷莫西尤单抗不良事件信号挖掘

狄潘潘¹, 梁海¹, 邢晓勤¹, 贾淑云¹, 王杰²

(1. 安徽医科大学附属亳州医院 药学部, 安徽 亳州 236800; 2. 蚌埠医学院 公共基础学院, 安徽 蚌埠 233030)

[关键词] 雷莫西尤单抗; 药物不良反应; 数据挖掘; 血管内皮生长因子受体 2; 安全

[摘要] 目的 基于美国食品和药物管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库挖掘雷莫西尤单抗的药品不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。方法 收集 FAERS 数据库 2014 年第 2 季度至 2023 年第 4 季度的雷莫西尤单抗 ADE 报告数据, 利用比例失衡法中的报告比值比法和英国药品和保健品管理局的综合标准法进行数据挖掘。结果 共获得雷莫西尤单抗 ADE 报告 4 704 份, 患者年龄集中于 65~85 岁 (40.45%), 以男性为主 (58.38%), 上报国家以日本为主 (46.64%)。共检测到 ADE 信号 140 个, 涉及 18 个系统和器官分类。报告数较多的有全身性疾病及给药部位各种反应 (18.04%), 良性、恶性及性质不明的肿瘤 (15.82%), 呼吸系统、胸及纵隔疾病 (13.32%) 和胃肠系统疾病 (12.83%)。发生频次较高的 ADE 信号与药品说明书中的基本一致。临床需关注的 ADE 信号主要为胃肠道出血、肿瘤出血、大肠出血及脑干出血等出血性 ADE 和脏器穿孔 ADE。结论 临床使用雷莫西尤单抗前应做好患者的用药评估, 治疗期间应密切关注患者出血和穿孔 ADE 发生情况, 发现异常时应及时干预。

[中图分类号] R969.3; R979.1

[文献标志码] A

Adverse event signal mining of ramucirumab based on FAERS database

DI Pan-pan¹, LIANG Hai¹, XING Xiao-qin¹, JIA Shu-yun¹, WANG Jie²

(1. Department of Pharmacy, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Bozhou ANHUI 236800, China; 2. School of Public Basic, Bengbu Medical College, Bengbu ANHUI 233030, China)

[KEY WORDS] ramucirumab; adverse drug reactions; data mining; vascular endothelial growth factor receptor-2; safety

[ABSTRACT] AIM To mine the adverse drug event (ADE) signals of ramucirumab based on the database of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), so as to provide evidence for safe clinical medication. METHODS The ADE reports related to ramucirumab from the second quarter of 2014 to the fourth quarter of 2023 in the FAERS database were extracted, and the reporting odds ratio method of disproportional method and comprehensive standard method of British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency were used for data mining and analysis. RESULTS A total of 4 704 ADE reports of ramucirumab were collected. Most reporting objects were male (58.38%), with the age of 65-85 (40.45%). The main sources of reported events was Japan (46.64%). A total of 140 ADE signals were detected, involving 18 system organ class (SOC). Among them, a large number of reports were general disorders and administration

[收稿日期] 2023-03-19 [接受日期] 2024-03-01

[基金项目] 亳州市人民医院院级科研项目 (by2023006); 安徽医科大学校基金资助项目 (2023xkj091); 安徽省高等学校科学研究项目 (2022AH051424)

[作者简介] 狄潘潘, 男, 主管药师, 硕士, 主要从事医院药学、数据挖掘与处理方面的研究, E-mail: 13285687999@sina.cn

[责任作者] 梁海, E-mail: lianghai_ay@163.com

site conditions (18.04%), neoplasms benign, malignant and unspecified (15.82%), respiratory, thoracic and mediastinal disorders (13.32%) and gastrointestinal disorders (12.83%). ADE signals with high frequency were basically consistent with the drug instructions. The ADE signals that need to be focused on clinically were mainly hemorrhagic ADE such as gastrointestinal bleeding, tumor bleeding, colorectal bleeding, and brainstem bleeding, as well as ADE of organ perforation.

CONCLUSION The medication evaluation of patients should be done before using ramucirumab. During treatment, close attention should be paid to the occurrence of ADE such as bleeding and perforation, and timely intervention should be taken in case of abnormality.

雷莫西尤单抗 (ramucirumab) 是一种靶向血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2) 的拮抗剂, 可以阻止 VEGFR-2 与其配体血管内皮生长因子 (VEGF) 的特异性结合, 从而抑制配体诱导的肿瘤血管生成而达到抗肿瘤的目的^[1,2]。2014 年 4 月, 美国食品和药物管理局 (FDA) 首次批准雷莫西尤单抗上市^[3]。2022 年, 雷莫西尤单抗在我国获批上市, 用于治疗胃癌、非小细胞肺癌、直肠结肠癌及肝癌等多个癌种。临床试验表明, 雷莫西尤单抗可显著延长晚期肝癌患者的总生存期和无进展生存期^[4]。相较于厄洛替尼, 雷莫西尤单抗联合厄洛替尼的治疗方案可使非小细胞肺癌患者的无进展生存期由 12.4 个月延长至 19.4 个月^[5]。雷莫西尤单抗虽具有较好的抗癌作用, 但其也有不可避免的药物不良反应 (ADR), 包括致命性动脉血栓栓塞和胃肠道穿孔等^[6,7], 此外, 雷莫西尤单抗还会增加患者的高血压和出血的发生风险^[8,9]。

雷莫西尤单抗说明书中现有的安全性数据全部来自临床研究, 但由于临床研究涉及的患者有严格的纳入标准, 且用药疗程和观察时间较短, 难以发现一些迟发、罕见的药品不良事件 (ADE)。另外, 雷莫西尤单抗在我国上市时间短, 处于新药监测期内, 国内未见关于其安全性的大型数据研究。因此, 及时、准确地发现雷莫西尤单抗的 ADE 风险信号显得尤为重要。本研究立足于 FDA 药品不良事件报告系统 (FDA adverse events reporting system, FAERS) 数据库, 对雷莫西尤单抗相关 ADE 风险信号进行挖掘, 以期为临床安全使用雷莫西尤单抗提供参考。

资料与方法

资料来源及数据筛选 以雷莫西尤单抗英文通用名 “ramucirumab” 和商品名 “Cyramza” 为检索词在 FAERS 数据库中进行检索, 收集雷莫西尤单抗自 2014 年第 2 季度 (雷莫西尤单抗 2014 年 4 月在美国上市) 至 2023 年第 4 季度的 ADE 报告。根据国际人用药品注册技术协调会开发的《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (24.0 版)

ADE 术语集中的首选术语 (preferred term, PT) 和系统器官分类 (system organ class, SOC) 对收集到的 ADE 进行描述和分类。选择以雷莫西尤单抗为首要怀疑药物的 ADE 报告, 删除重复性报告以及不符合适应症或因产品储存错误等导致的不良事件报告, 以减少偏倚。

数据挖掘 目前广泛用于 ADE 信号检测的方法为比值失衡测量法, 本研究采用比值失衡测量法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和英国药品和保健品管理局 (British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (简称 MHRA 法) 对雷莫西尤单抗的 ADE 信号进行挖掘。ROR 法和 MHRA 法均基于四格表法^[10]。ROR 法的阳性信号判定标准: 病例报告数 ≥ 3 , ROR 值的 95% 置信区间 (CI) 下限 >1 , 见公式 (1)(2)。MHRA 法的阳性信号判定标准: 病例报告数 ≥ 3 , 比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$ ^[11], 见公式 (3)(4)。ROR 和 PRR 越大, 说明信号越强。经 ROR 法和 MHRA 法双重筛选后均为阳性的信号则认定为雷莫西尤单抗的 ADE 信号。

$$ROR = \frac{A/C}{B/D} = \frac{AD}{BC} \quad (1)$$

$$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \quad (2)$$

$$PRR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)} \quad (3)$$

$$\chi^2 = \frac{(AD-BC)^2(A+B+C+D)}{(A+B)(C+D)(A+C)(B+D)} \quad (4)$$

A: 目标药物的目标事件报告数; B: 目标药物的其他事件报告数; C: 其他药物的目标事件报告数; D: 其他药物的其他事件报告数。

结 果

ADE 报告的基本信息 共检索到雷莫西尤单抗相关 ADE 报告 4 704 份。报告涉及的患者以男性为主

(58.38%), 年龄多集中于 65~85 岁 (40.45%); 主要上报国家为日本 (46.64%) 和美国 (22.14%)。见表 1。

表 1 雷莫西尤单抗 ADE 报告基本情况 n=4 704

| 参数 | 分类 | 例数 | 占比 /% |
|--------------|--------|-------|-------|
| 性别 | 男 | 2 746 | 58.38 |
| | 女 | 1 320 | 28.06 |
| | 不详 | 638 | 13.56 |
| 年龄 / 岁 | ≤ 17 | 32 | 0.68 |
| | 18~64 | 1 330 | 28.27 |
| | 65~85 | 1 903 | 40.45 |
| | ≥ 86 | 21 | 0.45 |
| | 不详 | 1 418 | 30.15 |
| 上报人员 | 消费者 | 1 111 | 23.62 |
| | 医护专业人员 | 3 561 | 75.70 |
| | 不清楚 | 32 | 0.68 |
| 上报国家 (前 5 位) | 日本 | 2 194 | 46.64 |
| | 美国 | 978 | 20.79 |
| | 德国 | 219 | 4.66 |
| | 意大利 | 168 | 3.57 |
| | 巴西 | 148 | 3.15 |

ADE 报告累及的 SOC 分布 经 ROR 法和 MHRA 法双重筛选, 共挖掘到以雷莫西尤单抗为首要怀疑药物的 ADE 信号 140 个, 涉及 18 个 SOC, 以胃肠系统疾病所包含的信号数最多 (29 个, 20.7%); ADE 信号累计报告 1 840 例次, 报告最多的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应 (332 例次, 18.04%), 其次为良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊肿和息肉) (291 例次, 15.82%), 呼吸系统、胸及纵隔疾病 (245 例次, 13.32%) 和胃肠系统疾病 (236 例次, 12.83%)。见表 2。

表 2 雷莫西尤单抗不良事件信号的系统器官分类 (SOC) 分布

| SOC | 信号数 / 个 | 信号数的占比 /% | 累计报告 / 例次 | 累计报告例次占比 /% |
|-------------------------|---------|-----------|-----------|-------------|
| 胃肠系统疾病 | 29 | 20.7 | 236 | 12.83 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 13 | 9.3 | 332 | 18.04 |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 12 | 8.6 | 245 | 13.32 |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊肿和息肉) | 12 | 8.6 | 291 | 15.82 |
| 感染及侵袭类疾病 | 11 | 7.9 | 83 | 4.51 |
| 血液及淋巴系统疾病 | 10 | 7.2 | 120 | 6.52 |
| 各类神经系统疾病 | 9 | 6.4 | 93 | 5.05 |
| 血管类疾病 | 9 | 6.4 | 112 | 6.09 |
| 肝胆系统疾病 | 7 | 5.0 | 39 | 2.12 |
| 各类检查 | 6 | 4.3 | 72 | 3.91 |
| 各类损伤、中毒及手术并发症 | 5 | 3.6 | 42 | 2.28 |
| 代谢及营养类疾病 | 4 | 2.9 | 23 | 1.25 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 3 | 2.1 | 14 | 0.76 |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | 3 | 2.1 | 77 | 4.18 |
| 免疫系统疾病 | 2 | 1.4 | 20 | 1.09 |
| 心脏器官疾病 | 2 | 1.4 | 22 | 1.20 |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 2 | 1.4 | 9 | 0.49 |
| 社会环境 | 1 | 0.7 | 10 | 0.54 |

共检测到不良事件信号 140 个, 累计报告 1 840 例次

ADE 报告例次排名前 20 位的风险信号 风险信号报告次数较多的有恶性肿瘤进展、死亡、间质性肺病、高血压、腹水等, 其中恶性肿瘤进展、周围神经病变、肺炎及腹膜炎等 PT 未被药品说明书收录。报告例次数排名前 20 位的风险信号见表 3。

ADE 信号强度排名前 20 位的风险信号 雷莫西尤单抗 ADE 信号强度排名前 20 位的风险信号见表 4。信号较强的有肿瘤穿孔、穿孔、吻合口并发症、特鲁索综合征、吻合口溃疡等, 且信号强度排名前 20 位的风险信号中, 仅胃肠道穿孔、肾病综合征和间质性肺病被药品说明书收录, 大部分风险信号未被药品说明书收录。

讨 论

本研究收集的雷莫西尤单抗相关 ADE 报告中, 患者以男性为主。统计表明, 胃癌、肺癌及肝癌等类型的癌症多发生于男性^[12], 因此男性使用雷莫西尤单抗的机会高于女性, 其相关 ADE 的发生率也随之升高。患者年龄集中于 65~85 岁, 可能与老年人易患肿瘤及对药物的耐受性降低有关, 提示老年男性患者在使用雷莫西尤单抗时更应注意 ADE 的防治。ADE 报告的上报者以医护专业人员为主, 但也包含 23.62% 的消费者, 说明国外消费者有较高的维权意识。ADE 上报国家以日本和美国为主, 可能与雷莫西尤单抗较早在日本上市^[13]且 FAERS 由美国 FDA 设立有关。本研究同时使用 ROR 法和 MHRA 法进行信号挖掘,

表 3 雷莫西尤单抗不良事件报告例次排名前 20 位的风险信号

| PT | 频次 | PRR | χ^2 | ROR (95%CI) |
|---------------------|-----|--------|----------|----------------------|
| 恶性肿瘤进展 ^a | 248 | 30.54 | 7 051.88 | 34.92 (30.55, 39.92) |
| 死亡 | 246 | 2.74 | 284.13 | 3 (2.63, 3.43) |
| 间质性肺病 | 115 | 32.41 | 3 456.99 | 34.41 (28.48, 41.56) |
| 高血压 | 59 | 3.56 | 106.92 | 3.64 (2.81, 4.72) |
| 腹水 | 53 | 24.14 | 1 149.49 | 24.8 (18.86, 32.6) |
| 中性粒细胞减少症 | 46 | 4.30 | 113.90 | 4.38 (3.27, 5.87) |
| 发热性中性粒细胞减少症 | 45 | 10.31 | 369.09 | 10.53 (7.83, 14.15) |
| 蛋白尿 | 42 | 28.76 | 1 093.64 | 29.39 (21.63, 39.92) |
| 周围神经病变 ^a | 40 | 5.56 | 145.48 | 5.66 (4.14, 7.74) |
| 食欲下降 | 34 | 2.04 | 17.15 | 2.06 (1.47, 2.89) |
| 肾病综合征 | 33 | 57.85 | 1 770.85 | 58.84 (41.64, 83.14) |
| 肺炎 ^a | 31 | 16.33 | 430.32 | 16.59 (11.63, 23.66) |
| 输液相关反应 | 29 | 9.03 | 199.17 | 9.15 (6.34, 13.21) |
| 胃肠道出血 | 29 | 3.65 | 53.41 | 3.69 (2.56, 5.33) |
| 中性粒细胞计数减少 | 28 | 9.44 | 202.80 | 9.56 (6.58, 13.89) |
| 肿瘤出血 ^a | 27 | 119.61 | 2 999.78 | 121.3 (82.66, 178) |
| 水肿 ^a | 27 | 6.47 | 119.54 | 6.55 (4.48, 9.57) |
| 出血 | 26 | 2.78 | 27.99 | 2.8 (1.9, 4.13) |
| 腹膜炎 ^a | 25 | 21.23 | 460.64 | 21.5 (14.48, 31.92) |
| 鼻出血 | 25 | 4.22 | 58.41 | 4.26 (2.87, 6.33) |

PT: 首选术语, PRR: 比例报告比值, ROR: 报告比值比。a: 药品说明书未收录

表 4 雷莫西尤单抗不良事件信号强度排名前 20 位的风险信号

| PT | 频次 | PRR | χ^2 | ROR (95%CI) |
|-----------------------|-----|--------|----------|--------------------------|
| 肿瘤穿孔 ^a | 14 | 652.86 | 7 653.89 | 657.65 (378.32, 1143.22) |
| 穿孔 ^a | 12 | 193.93 | 2 049.35 | 195.15 (109.65, 347.31) |
| 吻合口并发症 ^a | 4 | 157.65 | 463.84 | 157.98 (58.49, 426.67) |
| 特鲁索综合征 ^a | 3 | 155.31 | 310.67 | 155.55 (49.41, 489.68) |
| 吻合口溃疡 ^a | 3 | 123.00 | 246.30 | 123.19 (39.25, 386.66) |
| 肿瘤出血 ^a | 27 | 119.61 | 2 999.78 | 121.3 (82.66, 178) |
| 缝合线断裂 ^a | 4 | 102.24 | 301.11 | 102.45 (38.1, 275.5) |
| 化脓性肉芽肿 ^a | 4 | 94.35 | 277.68 | 94.54 (35.18, 254.06) |
| 胃肠道穿孔 | 24 | 65.72 | 1 450.20 | 66.54 (44.39, 99.73) |
| 胃穿孔 ^a | 14 | 60.79 | 757.07 | 61.22 (36.1, 103.84) |
| 肾病综合征 | 33 | 57.85 | 1 770.85 | 58.84 (41.64, 83.14) |
| 十二指肠穿孔 ^a | 4 | 55.79 | 162.44 | 55.9 (20.87, 149.77) |
| 食管穿孔 ^a | 4 | 53.35 | 155.11 | 53.46 (19.96, 143.2) |
| 食管静脉曲张出血 ^a | 8 | 45.72 | 304.37 | 45.9 (22.86, 92.16) |
| 恶性胸腔积液 ^a | 5 | 42.48 | 162.05 | 42.59 (17.65, 102.76) |
| 大肠出血 ^a | 7 | 40.80 | 231.92 | 40.95 (19.45, 86.23) |
| 脑干出血 ^a | 3 | 38.58 | 74.98 | 38.64 (12.41, 120.35) |
| 动脉瘤破裂 ^a | 3 | 38.18 | 74.16 | 38.24 (12.28, 119.09) |
| 间质性肺病 | 115 | 32.41 | 3 456.99 | 34.41 (28.48, 41.56) |
| 小肠出血 ^a | 5 | 31.39 | 117.70 | 31.47 (13.06, 75.87) |

PT: 首选术语, PRR: 比例报告比值, ROR: 报告比值比。a: 药品说明书未收录

共挖掘出 140 个 ADE 信号, 其中发生频次较高的间质性肺病、高血压、发热性中性粒细胞减少症、腹水、蛋白尿、肾病综合征、输液相关反应、胃肠道出血及胃肠穿孔等已被雷莫西尤单抗说明书收录^[14], 其信号也较强, 说明本次研究结果具有较高的可信度。

本研究挖掘出的 ADE 信号涉及 18 个 SOC, 说

明雷莫西尤单抗导致的 ADE 可能累及全身各个系统, 提示临床在使用雷莫西尤单抗时应全面监测患者 ADE 的发生情况, 并及时予以干预。

ADE 信号数排名第 1 位的 SOC 为胃肠系统疾病, 这与胃肠道系统相关阳性 ADE 信号检出较多有关, 如胃肠道出血、胃肠道穿孔、十二指肠穿孔、食管穿孔、

食管静脉曲张出血、大肠出血、小肠出血等, 胃肠道不良事件种类多、范围广、轻重程度不一。临床试验荟萃分析也显示, 雷莫西尤单抗与多种胃肠道 ADE 风险增加显著相关, 如口腔炎、腹泻、胃肠道穿孔和出血等^[15, 16]。

累计 ADE 报告例次排名第 1 位的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应。根据雷莫西尤单抗说明书, 该药在首次或第二次使用期间或之后, 易出现寒战/震颤、背痛/痉挛、胸痛/胸闷、畏寒、潮红、呼吸困难、喘鸣、缺氧和感觉异常等输液相关反应^[14], 都属于全身性疾病及给药部位反应, 导致该类型 SOC 的报告例次较高。死亡风险信号在本研究中报告例次排名第 2, 也计入全身性疾病及给药部位各种反应, 这也可能是造成该 SOC 报告例次较高的因素之一。

累计 ADE 报告例次排名第 2 位的 SOC 为良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊肿和息肉)。由于雷莫西尤单抗为抗肿瘤药物, 因此良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊肿和息肉) 分类所包含的 ADE 可能与患者本身疾病进展有关, 无法判断相关 ADE 是否由雷莫西尤单抗引起。

本研究中恶性肿瘤进展是发生频次最高的 PT, 这可能是由于 FAERS 数据库属于自发呈报系统, 不可避免地会有非专业人员将疾病诊断作为 ADE 上报, 该信号可能属于疾病本身的病程进展, 但具体情况还需临床进一步证实。死亡是发生频次的排序第 2 位的 PT, 为重点关注的风险信号, 推测可能与胃癌、非小细胞肺癌、直肠结肠癌及肝癌等具有较高的死亡率有关^[17]。另外, 年龄越大的癌症患者其死亡风险越高^[18], 而本研究中老年患者占比 40.45% 以上, 该年龄的患者对药物的耐受性及预后也更差, 其死亡风险也更高。

本研究发现, 雷莫西尤单抗相关的出血和脏器穿孔的信号强度及报告例次均较高, 如多部位的胃肠道出血和胃肠道穿孔、脑干出血、鼻出血、肿瘤出血及肿瘤穿孔等, 其中多个 PT 并未出现在雷莫西尤单抗说明书中。相关临床试验表明, 雷莫西尤单抗可引起较为明显的出血不良事件。ZHU 等^[19]开展的一项 III 期临床试验结果显示, 接受雷莫西尤单抗单药治疗的癌症患者有 26% 会出现出血不良事件, 其中多数为胃肠道出血, 也有肺出血、鼻出血、牙龈出血和肝出血的病例。雷莫西尤单抗若联合其他抗肿瘤药物, 出血风险还会进一步增加。如雷莫西尤单抗联合氟尿嘧啶、亚叶酸和伊立替康, 会导致 37%~48% 的患者发生出血不良事件, 而使用安慰剂联合氟尿嘧啶、亚叶酸

和伊立替康的患者其出血发生率为 22%~23%^[20]。雷莫西尤单抗易导致出血不良事件的原因可能与其作用机制有关——该药为抗血管生成药物, 该类物会降低血管内皮的再生能力而导致出血^[21]。虽然雷莫西尤单抗导致出血不良事件的严重程度一般 ≤ 2 级, 少数 ≥ 3 级, 但其可能导致的脑干出血和多部位的胃肠道出血仍不容忽视, 尤其是伴凝血功能障碍的患者。

脏器穿孔是雷莫西尤单抗另一个较为重要的 ADE 风险信号, 以胃肠道穿孔居多。研究表明, 胃肠穿孔与雷莫西尤单抗有直接相关性^[22]。荟萃分析显示, 雷莫西尤单抗单药导致胃肠道穿孔的发生率为 1.09%~1.5%, 安慰剂为 0.3%; 若雷莫西尤单抗联合其他抗肿瘤药物 (如紫杉醇、铂类或者培美曲塞), 则胃肠道穿孔的发生率为 1.5%, 显著高于单用雷莫西尤单抗的对照组 (0.7%, $P=0.007$)^[16], 因此雷莫西尤单抗是癌症患者胃肠道穿孔风险显著增加的重要因素。发生胃肠道穿孔的患者其原发疾病多样, 如胃癌^[23]、肠癌^[24]、肝癌^[25]及肺癌^[26]等。雷莫西尤单抗致胃肠道穿孔的发生率虽不高, 但因穿孔部位会同时伴发出血, 患者死亡率高达 29.8% (95% CI: 14.9%~50.7%)^[16], 临床应给予足够重视。雷莫西尤单抗引起胃肠道穿孔的机制尚不清楚, 推测可能是由于该药过度抑制 VEGF 导致胃肠道正常血管消退, 从而导致胃肠道穿孔^[27]。因此, 临床在使用雷莫西尤单抗等可能导致脏器穿孔 ADE 的抗肿瘤药物时, 需对患者进行严密的随访, 详细告知患者药物治疗风险, 同时提示患者避免使用非甾体抗炎药等可能增加脏器穿孔和出血 ADE 的药物。重点提示患者若出现突发性腹痛、腹部压痛等症状时, 应及时就医^[28]。一旦确诊发生脏器穿孔, 应立即停止使用怀疑药物并综合考虑症状严重程度、临床体征和出血风险等决定治疗措施。

另外, 吻合口并发症和特鲁索综合征虽报告例次较少, 但信号强度较强, 提示该类 ADE 与雷莫西尤单抗呈强关联性。吻合口并发症的发生可能与雷莫西尤单抗的抗血管生成作用有关, 这是因为血管生成是伤口愈合的重要步骤, 而该药靶向血管生成途径, 会干扰伤口愈合, 从而增加手术伤口的并发症发生风险^[29]。特鲁索综合征是一种副肿瘤综合征, 主要表现为恶性肿瘤相关的神经系统病变, 其会导致患者静脉或动脉出现血栓, 从而导致脑梗死甚至死亡^[30, 31]。而肿瘤患者本身处于血液高凝状态, 容易形成血栓, 因此特鲁索综合征也可能是肿瘤本身导致的, 与使用雷莫西尤单抗无关。

本研究具有一定的局限性:(1) FAERS 数据库中的 ADE 报告存在填写不规范和部分数据丢失的情况,导致结果存在一定的偏倚;(2)因无法获得使用雷莫西尤单抗但未出现 ADE 的临床数据,因而无法计算各 ADE 的发生率,使得真实世界中的 ADE 发生率无法估算;(3) ROR 法和 MHRA 法仅表示雷莫西尤单抗和 ADE 之间的关联强度,无法确定其因果关系,因此还需进一步的临床研究和评估以探讨其因果关系。

综上所述,本研究通过对 FAERS 数据库中收集的雷莫西尤单抗相关 ADE 报告数据进行挖掘分析,获得的发生频次较高的 ADE 信号及其累及的 SOC 与雷莫西尤单抗说明书中基本一致,反映出本研究具有一定的可靠性。雷莫西尤单抗导致的 ADE 主要包括全身性疾病及给药部位各种反应,良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊肿和息肉),呼吸系统、胸及纵隔疾病和胃肠系统疾病,其中常见 ADE 包括间质性肺病、高血压、发热性中性粒细胞减少症和腹水等。另外,雷莫西尤单抗与多种出血和脏器穿孔具有极强的关联性,临床须重点关注。本研究结果提示,临床在使用雷莫西尤单抗前应做好用药评估,使用过程中应密切检测患者各项指标,尤其要密切关注出血和穿孔情况,保障患者的用药安全。

[参考文献]

- [1] DOTE S, YAMAGUCHI D, HIRA D, *et al.* Thyroid dysfunction related to the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab: a series of 14 cases and a descriptive study [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43 (4): 752–756.
- [2] de LUCA E, MARINO D, di MAIO M. Ramucirumab, a second-line option for patients with hepatocellular carcinoma: a review of the evidence [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3721–3729.
- [3] POOLE RM, VAIDYA A. Ramucirumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2014, 74 (9): 1047–1058.
- [4] ZHU AX, KANG YK, YEN CJ, *et al.* Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (2): 282–296.
- [5] NAKAGAWA K, GARON EB, SETO T, *et al.* Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (12): 1655–1669.
- [6] NOGUERIDO A, MULET-MARGALEF N, MATOS I, *et al.* The safety of ramucirumab for the treatment of colorectal cancer [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17 (9): 945–951.
- [7] ROTH RH, MALFITANO MJ, REILLEY M, *et al.* Delayed esophageal anastomotic complication and ramucirumab therapy: a case report [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14 (29): 2976–2980.
- [8] 陈川,刘明月,夏太玉,等.含雷莫西尤单抗方案治疗晚期实体瘤安全性的 Meta 分析 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35 (1): 64–70. CHEN C, LIU MY, XIA TY, *et al.* Meta-analysis on safety of ramucirumab involved regimen for advanced solid tumors [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2016, 35 (1): 64–70.
- [9] 董勇,于贞贞,司海燕.雷莫西尤单抗致肿瘤患者出血风险的荟萃分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17 (1): 1–5. DONG Y, YU ZZ, SI HY. Meta-analysis of the risk of bleeding associated with ramucirumab in cancer patients [J]. *Chin J Drug Appl Monit*, 2020, 17 (1): 1–5.
- [10] 狄潘潘,胡云飞,孟祥松.基于 FAERS 数据库的艾立布林不良事件信号挖掘与研究 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46 (1): 124–130. DI PP, HU YF, MENG XS. Research and signal mining of adverse drug events of eribulin based on FAERS database [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46 (1): 124–130.
- [11] 狄潘潘,胡云飞,孟祥松,等.阿替利珠单抗的不良事件风险信号挖掘 [J]. *中国药房*, 2022, 33 (24): 3025–3028, 3033. DI PP, HU YF, MENG XS, *et al.* Excavation for adverse events signals of atezolizumab [J]. *Chin Pharm*, 2022, 33 (24): 3025–3028, 3033.
- [12] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209–249.
- [13] YAMAGUCHI K, FUJITANI K, NAGASHIMA F, *et al.* Ramucirumab for the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- or fluoropyrimidine-containing combination therapy in Japanese patients: a phase 2, open-label study [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21 (6): 1041–1049.
- [14] FDA. Cyramza (ramucirumab) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2022-03-22) [2023-03-19]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125477s042lbl.pdf.
- [15] ABDEL-RAHMAN O, ELHALAWANI H. Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury in patients with solid tumors treated with ramucirumab: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14 (10): 1495–1506.
- [16] WANG Z, ZHANG J, ZHANG L, *et al.* Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients receiving ramucirumab: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Chemother*, 2016, 28 (4): 328–334.
- [17] THRIFT AP, EL-SERAG HB. Burden of gastric cancer [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (3): 534–542.
- [18] SANTUCCI C, CARIOLI G, BERTUCCIO P, *et al.* Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview [J].

- Eur J Cancer Prev, 2020, 29 (5) : 367–381.
- [19] ZHU AX, PARK JO, RYOO BY, *et al.* Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH) : a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2015, 16 (7) : 859–870.
- [20] TABERNEO J, HOZAK RR, YOSHINO T, *et al.* Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study [J] . Ann Oncol, 2018, 29 (3) : 602–609.
- [21] 姜婧琦, 宋雨童, 卢育彤, 等. 抗血管生成靶向药物在肿瘤治疗中的研究进展 [J] . 山东医药, 2022, 62 (22) : 86–90. JIANG JQ, SONG YT, LU YT, *et al.* Research progress of anti-angiogenesis targeted drugs in tumor treatment [J] . Shandong Med J, 2022, 62 (22) : 86–90.
- [22] CHEN Y, KATAYOSE T, NAGAOKA S, *et al.* A post-marketing observational study of ramucirumab in patients with gastric cancer in Japan [J] . Gastric Cancer, 2021, 24 (6) : 1320–1329.
- [23] KOBASHI M, KANZAKI H, OKADA H. Perforation of gastric metastasis during chemotherapy with ramucirumab [J] . Curr Probl Cancer, 2021, 45 (2) : 100666.
- [24] KUSAFUKA H, HATA T, KAWAI K, *et al.* A case of jejunal perforation by ramucirumab just below the treitz ligament treated with primary suture [J] . Gan To Kagaku Ryoho, 2021, 48 (13) : 1932–1934.
- [25] HAIDER A, SIDDIQA A, MEHMOOD M, *et al.* Ramucirumab-induced hepatocellular carcinoma rupture and gastrointestinal perforation [J] . Am J Case Rep, 2021, 22: e929493.
- [26] TAKAHASHI S, MURATA S, YOSHINO Y, *et al.* Gastric perforation related to concurrent use of nintedanib and ramucirumab [J] . Respirol Case Rep, 2019, 7 (1) : e00383.
- [27] ORIMOTO N, SUDA T, TAKAHASHI K, *et al.* Administering ramucirumab safely after inserting an intestinal stent, due to peritoneal metastasis of gastric cancer: a case report [J] . Gan To Kagaku Ryoho, 2020, 47 (2) : 313–315.
- [28] 苗秋丽, 徐东升, 闫荟羽, 等. 贝伐珠单抗致胃肠道穿孔的文献分析 [J] . 医药导报, 2020, 39 (1) : 112–116. MIAO QL, XU DS, YAN HY, *et al.* Literature analysis of gastrointestinal perforation caused by bevacizumab [J] . Her Med, 2020, 39 (1) : 112–116.
- [29] BAILEY CE, PARIKH AA. Assessment of the risk of antiangiogenic agents before and after surgery [J] . Cancer Treat Rev, 2018, 68: 38–46.
- [30] ZHEN C, WANG YB, WANG HF, *et al.* Multiple cerebral infarction linked to underlying cancer: a review of Trousseau syndrome-related cerebral infarction [J] . Br J Hosp Med, 2021, 82 (5) : 1–7.
- [31] BAO L, ZHANG SY, GONG XY, *et al.* Trousseau syndrome related cerebral infarction: clinical manifestations, laboratory findings and radiological features [J] . J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29 (9) : 104891.