

基于 FAERS 数据库的奥加伊妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析

梁海¹, 夏茹楠¹, 狄潘潘¹, 贾淑云¹, 杜文杰^{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

摘要: **目的** 基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库挖掘奥加伊妥珠单抗的药品不良事件信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 FAERS 数据库自奥加伊妥珠单抗上市至 2023 年 12 月 31 日的奥加伊妥珠单抗不良事件数据, 利用比例失衡法中的报告比值比法 (ROR) 和综合标准法 (MHRA) 进行数据挖掘。**结果** 共获得目标药物奥加伊妥珠单抗不良事件报告 2 485 例, 患者年龄集中于 18~64 岁 (39.32%), 性别以男性为主 (49.74%), 上报国家以美国为主 (42.98%)。共检测到不良事件信号 72 个, 涉及 22 个系统和器官分类 (SOC), 主要为全身性疾病及给药部位各种反应, 免疫系统疾病和血液及淋巴系统疾病等。不良事件发生频次较高的首选术语 (PT) 与药品说明书基本一致, 如静脉闭塞性肝病、静脉闭塞性疾病、血小板计数下降、发热、血液胆红素升高及败血症等; 不良事件信号较强的 PT 包括静脉闭塞性疾病、静脉闭塞性肝病、肿瘤复发、脾梗塞、移植物抗宿主病、肿瘤进展及细胞因子释放综合征等。**结论** 使用奥加伊妥珠单抗前应做好患者的用药评估, 尤其是伴有肝静脉闭塞性疾病以及患有严重的持续性肝病低下的患者; 治疗期间应密切关注患者的肝毒性, 发现异常应及时干预。

关键词: 奥加伊妥珠单抗; 药品不良事件; 数据挖掘; 报告比值比法; 综合标准法; 静脉闭塞性肝病

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)04 - 1028 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.038

Adverse event signal mining and analysis of inotuzumab ozogamicin based on FAERS database

LIANG Hai¹, XIA Runan¹, DI Panpan¹, JIA Shuyun¹, DU Wenjie¹, WANG Jie²

1. Department of Pharmacy, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Bozhou 236800, China

2. School of Public Basic, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

Abstract: **Objective** To mine the adverse drug event signals of inotuzumab ozogamicin based on FAERS database, and provide reference for rational use of inotuzumab ozogamicin. **Methods** Adverse event data of inotuzumab ozogamicin in FAERS database from its listing to 31 December 2023 were collected, and data mining was carried out using the reported ratio ratio method (ROR) and the medicines and healthcare products regulatory agency (MHRA) in the disproportional method. **Results** A total of 2 485 adverse event reports of inotuzumab ozogamicin were obtained. The age of the patients was 18 — 64 years old (39.32%), the gender was mainly male (49.74%), and the reporting country was mainly the United States (42.98%). A total of 72 adverse event signals were detected, involving 22 system organ class (SOC), mainly including general disorders and administration site conditions, immune system disorders, blood and lymphatic system disorders. The PT with higher frequency of adverse event occurrence is basically consistent with the drug instructions, such as venoocclusive liver disease, venoocclusive disease, platelet count decreased, pyrexia, blood bilirubin increased, sepsis. PT with strong ADE signals include venoocclusive disease, venoocclusive liver disease, neoplasm recurrence, splenic infarction, graft versus host disease, neoplasm progression, cytokine release syndrome. **Conclusion** Before using inotuzumab ozogamicin, medication evaluation should be done for patients, especially those with hepatic vein occlusion disease and

收稿日期: 2023-11-22

基金项目: 安徽医科大学校基金资助项目 (2021xkj095); 亳州市人民医院院级科研项目 (by2023006)

作者简介: 梁海, 男, 副主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: lianghai_ay@163.com

*通信作者: 杜文杰, 男, 主任医师, 研究方向为重症医学。E-mail: duwenjie-666@163.com

severe persistent liver disease. During treatment, close attention should be paid to the patient's liver toxicity, and timely intervention should be taken in case of abnormality.

Key word: inotuzumab ozogamicin; adverse drug event; data mining; ROR; MHRA; venous occlusive liver disease

奥加伊妥珠单抗是一款抗体偶联药物,由靶向 CD22 抗原的单克隆抗体与一种细胞毒制剂卡奇霉素偶联而成^[1]。CD22 是一种在急性 B 淋巴细胞白血患者的癌细胞上表达的细胞表面抗原^[2]。当奥加伊妥珠单抗与恶性 B 细胞的 CD22 抗原结合时,它会内化进入细胞,进而释放其自身携带的细胞毒制剂卡奇霉素,卡奇霉素是一种 DNA 损伤剂,可激活诱导双链 DNA 断裂,随后引起肿瘤细胞周期停滞和凋亡性细胞死亡^[3-4]。2017 年,奥加伊妥珠单抗先后在欧盟和美国食品药品监督管理局(FDA)获批上市,用于治疗复发性或难治性前体急性 B 淋巴细胞白血病^[1]。临床试验表明,在成人和儿童急性 B 淋巴细胞白血病患者中,奥加伊妥珠单抗难治疗有效率近 60%,可提高患者的生存率^[5-6]。奥加伊妥珠单抗临床效果显著,但同时也会导致多种药品不良事件,如血小板减少、中性粒细胞减少及静脉阻塞性疾病等^[7]。奥加伊妥珠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,因此难以发现一些迟发、罕见的不良事件。另外,奥加伊妥珠单抗在我国上市时间短,还处于新药监测期内,国内未有关于其安全性的研究。美国 FDA 不良事件呈报系统(FAERS)属于自发呈报系统数据库,其公开提供 FDA 关于药品、治疗性生物制品相关安全报告和个案安全报告的真实世界原始数据,可有助于研究者深入挖掘药物警戒信息^[8]。基于此,本研究通过对 FAERS 数据库中奥加伊妥珠单抗上市后的不良事件数据进行挖掘分析,以期为该药临床安全使用提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源

本研究所用数据来自 FAERS 数据库(<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>)。

1.2 数据提取和筛选

以奥加伊妥珠单抗英文通用名“inotuzumab ozogamicin”和商品名“besponsa”为检索词进行检索,收集奥加伊妥珠单抗上市(2017 年 8 月 17 日)

至 2023 年 12 月 31 日的不良事件报告,剔除信息不全、重复及把产品储存错误作为不良事件的报告,选择以奥加伊妥珠单抗为首要怀疑药物的不良事件报告。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》(MedDRA)(24.0 版)不良事件术语集中的首选术语(PT)和系统器官分类(SOC)对奥加伊妥珠单抗相关不良事件进行描述和分类。

1.3 数据挖掘

目前国内外唯一用于识别不良事件的数据挖掘技术为比值失衡法(不相称性测定),其中报告比值比法(ROR)、比例报告比值比法(PRR)和英国药品和保健产品管理局(MHRA)的综合标准法较为常用,该 3 种方法均基于四格表法。其中 PRR 在报告数较少的情况下易产生假阳性信号,因此本研究采用 ROR 和 MHRA 对奥加伊妥珠单抗不良事件信号进行挖掘。信号判定标准为:ROR 病例报告数 ≥ 3 ,ROR 值的 95%置信区间(CI)下限 >1 ;MHRA 病例报告数 ≥ 3 ,PRR 值 >2 , χ^2 值 ≥ 4 。具体算法及阈值见表 1、2。

表 1 比值失衡测量法四格表

Table 1 Four table of ratio imbalance measurement method

药物	目标事件报告数	其他事件报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 不良事件报告的基本特征

以 2017 年 8 月 17 日—2023 年 12 月 31 日为检索时限,共检索到以奥加伊妥珠单抗首要怀疑药物的不良事件报告 2 485 份,不良事件报告数呈逐年上升趋势(图 1)。不良事件报告涉及的患者以男性为主(49.74%),报告涉及患者的年龄多集中于 18~64 岁(39.32%);主要上报国家为美国(42.98%)、日本(10.99%)、法国(9.18%)、德国(7.48%)、意大利(6.80%),见表 3。

2.2 奥加伊妥珠单抗相关不良事件报告例次及信号强度排名前 20 位的风险信号

奥加伊妥珠单抗相关不良事件报告例次数排名前 20 位的风险信号见表 4。由表 4 可知,PT 以死

表 2 ROR 和 MHRA 的计算公式及相应阈值

Table 2 Calculation formulas and corresponding thresholds of ROR and MHRA

方法	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ $95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	$a \geq 3$, ROR 值的 95% CI 下限 > 1 , 则提示生成 1 个信号
MHRA	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$a \geq 3$, PRR 值 > 2 , χ^2 值 ≥ 4 , 则提示生成 1 个信号

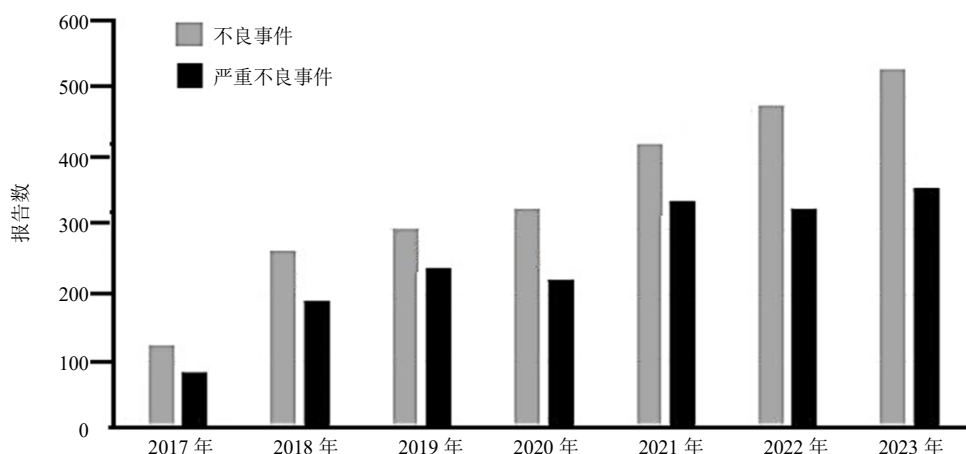


图 1 奥加伊妥珠单抗相关不良事件报告的年度分布

Fig. 1 Annual distribution of inotuzumab ozogamicin-related adverse event reports

表 3 奥加伊妥珠单抗相关不良事件报告的基本信息

Table 3 Basic information about adverse event reports associated with inotuzumab ozogamicin

项目	报告数	构成比/%
性别	女性	1 034 41.61
	男性	1 236 49.74
	未知	215 8.65
年龄/岁	< 18	445 22.21
	$18 \sim \leq 64$	911 39.32
	$> 64 \sim \leq 85$	361 17.18
	> 85	124 5.64
	未知	365 15.65
报告国家 (前 5 位)	美国	1 068 42.98
	日本	273 10.99
	法国	228 9.18
	德国	186 7.48
	意大利	169 6.80

亡、肿瘤进展、静脉闭塞性肝病及静脉闭塞性疾病为主, 其中死亡、肿瘤进展、移植物抗宿主病及多器官功能障碍综合征等 PT 未收录于药品说明书。奥加伊妥珠单抗号强度排名前 20 位的风险信号见表 5。由表 5 可见, PT 以静脉闭塞性疾病、静脉闭塞性肝病、肿瘤复发、移植物抗宿主病以及脾梗塞等信号较强, 其中肿瘤复发、脾梗塞及移植物抗宿主病等 PT 未被药品说明书收录。

2.3 奥加伊妥珠单抗相关不良事件累及的 SOC

采用 ROR 和 MHRA 双重检测共检测到 72 个阳性信号, 依据 MedDRA 对 72 个 ADE 信号进行 SOC 分类和排序, 共涉及 22 个 SOC, 见图 2。累计报告数较多的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应、感染及侵袭类疾病和血液及淋巴系统疾病。

3 讨论

3.1 不良事件报告基本情况分析

经整理和筛选, 本研究最终收集 2 485 份以奥

表 4 奥加伊妥珠单抗相关不良事件报告频次数排名前 20 位的 PT

PT	例次	PRR	χ^2	ROR (95% CI)
死亡*	149	5.21	526.94	6.56 (5.45, 7.89)
肿瘤进展*	91	81.35	7 124.75	95.36 (76.29, 119.19)
静脉闭塞性肝病	57	478.02	26 014.23	526.93 (399.97, 694.17)
静脉闭塞性疾病	35	666.78	21 847.36	707.09 (499.91, 1 000.15)
血小板计数下降	33	12.51	339.29	13.17 (9.27, 18.70)
发热	30	3.71	57.48	3.85 (2.67, 5.56)
血液胆红素升高	23	33.24	686.91	34.50 (22.74, 52.34)
败血症	22	8.38	136.21	8.65 (5.65, 13.25)
血小板减少症	22	8.27	134.03	8.55 (5.58, 13.08)
白细胞计数下降	19	6.92	90.83	7.11 (4.50, 11.23)
移植物抗宿主病*	18	101.27	1 679.81	104.31 (65.18, 166.91)
腹水	16	22.78	311.73	23.36 (14.22, 38.40)
体质量增加*	15	2.62	13.58	2.66 (1.59, 4.44)
肺炎	15	2.04	6.98	2.06 (1.24, 3.44)
全血细胞减少症	14	10.73	114.10	10.95 (6.45, 18.61)
感染	14	4.04	29.16	4.11 (2.42, 6.98)
产品使用问题*	14	2.94	16.14	2.98 (1.76, 5.07)
细胞因子释放综合征*	13	68.55	796.48	70.01 (40.376, 121.40)
多器官衰竭	13	22.00	240.01	22.46 (12.96, 38.92)
中性粒细胞减少症	13	3.81	24.33	3.87 (2.23, 6.71)

*: 奥加伊妥珠单抗说明书未收录的不良事件。
*: adverse event not included in inotuzumab ozogamicin instructions.

表 5 奥加伊妥珠单抗信号强度排名前 20 位的风险信号

PT	例次	PRR	χ^2	ROR (95% CI)
静脉闭塞性疾病	35	666.78	21 847.36	707.09 (499.91, 1 000.15)
静脉闭塞性肝病	57	478.02	26 014.23	526.93 (399.97, 694.17)
肿瘤复发*	10	104.00	914.85	105.71 (56.49, 197.80)
移植物抗宿主病*	18	101.27	1 679.81	104.31 (65.18, 166.91)
脾梗塞*	4	89.36	265.50	89.94 (33.57, 240.97)
肿瘤进展*	91	81.35	7 124.75	95.36 (76.29, 119.19)
细胞因子释放综合征*	13	68.55	796.48	70.01 (40.38, 121.40)
肿瘤溶解综合征	8	37.97	251.77	38.46 (19.13, 77.31)
出血性体质*	3	33.41	64.60	33.57 (10.79, 104.49)
血液胆红素升高	23	33.24	686.91	34.50 (22.74, 52.34)
血栓性微血管病*	6	26.48	122.61	26.73 (11.96, 59.77)
第二原发性恶性肿瘤*	6	25.92	119.79	26.17 (11.70, 58.51)
血细胞减少	7	25.72	142.38	26.01 (12.34, 54.81)
腹水	16	22.78	311.73	23.363 (14.216, 38.40)
肺泡出血*	3	22.58	42.13	22.68 (7.29, 70.58)
多器官衰竭	13	22.00	240.01	22.46 (12.96, 38.92)
高胆红素血症	4	16.91	45.01	17.02 (6.36, 45.51)
血细胞计数异常	8	16.05	98.34	16.25 (8.09, 32.65)
菌血症*	4	15.51	40.73	15.60 (5.83, 41.72)
血小板计数下降	33	12.51	339.29	13.17 (9.270, 18.70)

*: 奥加伊妥珠单抗说明书未收录的不良事件。
*: adverse event not included in inotuzumab ozogamicin instructions.

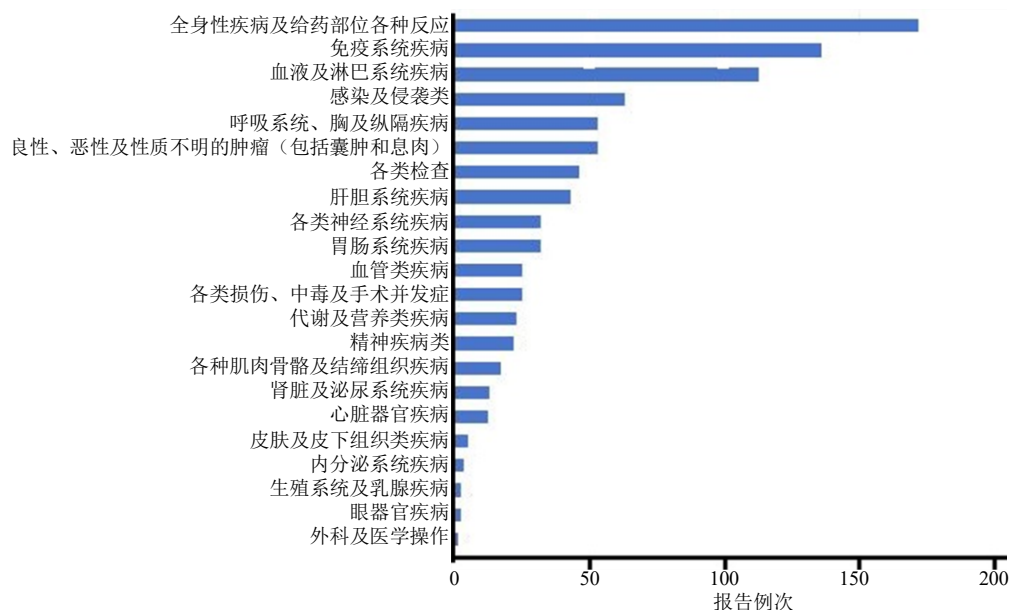


图 2 奥加伊妥珠单抗相关阳性不良事件风险信号累及的 SOC 分布

Fig. 2 SOC distribution involved in positive adverse event risk signals associated with inotuzumab ozogamicin

加伊妥珠单抗首要怀疑药物的不良事件报告。从报告的年度分布来看,奥加伊妥珠单抗相关不良事件报告数呈逐年上升趋势,说明奥加伊妥珠单抗的临床应用越来越广泛,这也与其适应证急性 B 淋巴细胞白血病的发病率逐年上升有关^[9-10]。报告以严重不良事件为主,可能是由于严重不良事件更易引起人们的关注和重视。患者以 18~64 岁人群为主,但 18 岁以下儿童占比也较高,这是由于该疾病是儿童期最常见的癌症^[11]。不良事件报告以美国为主,亚裔病例较少,可能是因为 FAERS 数据库由美国 FDA 设立及奥加伊妥珠单抗较早在美国上市有关。

3.2 重点关注的不良事件信号分析

根据奥加伊妥珠单抗说明书,奥加伊妥珠单抗最常见($\geq 20\%$)的不良事件包括血小板减少、中性粒细胞减少、感染、贫血、白细胞减少、发热、转氨酶升高、高胆红素血症及发热性中性粒细胞减少症等。本研究结果与奥加伊妥珠单抗说明书基本一致,说明本次研究结果的可信度较高。共挖掘出 72 个不良事件信号,涉及 22 种 SOC,反映出奥加伊妥珠单抗导致的不良事件可能累及全身多个系统,提示临床在使用奥加伊妥珠单抗时应全面监测患者不良事件的发生情况,并及时实施干预措施。

本研究中死亡是发生频次最高的 PT,为重点关注的信号,推测可能与急性 B 淋巴细胞白血病较高的死亡率有关。报道显示,成人急性 B 淋巴细胞白

血病的 5 年生存率仅为 30%~40%^[12],而本次研究中的病例多为成年患者。老年急性 B 淋巴细胞白血病患者死亡率则更高,且死亡率随着年龄的增长而下降^[13]。本研究中老年患者占 20%以上,该年龄的患者对药物的耐受性及预后更差,其死亡风险也更高。另外,奥加伊妥珠单抗批准用于治疗复发性或难治性前体急性 B 淋巴细胞白血病,但无论是儿童还是成人复发性或难治性前体急性 B 淋巴细胞白血病患者,即使进行了造血干细胞移植,其死亡率仍居高不下^[14-15]。在奥加伊妥珠单抗说明书的警示语中也明确指出,该药物所致的肝脏毒性(包括肝小静脉闭塞病)和造血干细胞移植后非复发性死亡的风险会增加。多项奥加伊妥珠单抗的临床试验中均报道了死亡病例。在 Kantarjian 等^[16]开展的 II 期试验中,报道了 32 例死亡病例,其中 2 例患者死于诱导治疗,10 例死于感染,16 例死于疾病进展或复发,4 例死于静脉闭塞性疾病。在 1 项 III 期研究中,有 53 例(67.1%)患者在接受奥加伊妥珠单抗治疗并进行造血干细胞移植后死亡,其中 20 例死亡原因被归结为疾病进展或复发,6 例死亡原因为治疗相关毒性,余 27 死亡病例归因于感染、呼吸衰竭、心脏衰竭及移植抗宿主病^[17]。因此,死亡这一不良事件风险信号不仅和急性 B 淋巴细胞白血病有关,还与奥加伊妥珠单抗本身有关。提示临床药师在患者使用奥加伊妥珠单抗期间应加强药学监护,

重点关注可能致死的不良事件。

经 ROR 和 MHRA 分析可知, 72 个 PT 中信号强度排序第 1 位的为静脉闭塞性疾病, 排名第 2 位为静脉闭塞性肝病, 此类不良事件已载明于奥加伊妥珠单抗说明书, 也是本研究重点关注的信号。肝静脉闭塞性疾病也称肝窦阻塞综合征, 临床表现包括右上象限疼痛、黄疸、肝肿大和腹水, 尤其是在造血干细胞移植后该病发病率会进一步上升。严重静脉闭塞性疾病通常以多器官功能衰竭为特征, 死亡率大于 80%^[18], 因此静脉闭塞性疾病是导致该药死亡报告较多的原因之一。奥加伊妥珠单抗导致静脉闭塞性疾病的机制未知, 据报道可能与造血干细胞移植后使用环孢素、西罗莫司或甲氨蝶呤等免疫抑制剂有关, 也可能是由于奥加伊妥珠单抗与肝窦状内皮细胞上的 CD22 结合, 诱导血管收缩和肝细胞坏死有关^[19]。因此对于既往发生且存在持续性肝静脉闭塞性疾病, 以及患有严重的持续性肝病的患者禁止使用奥加伊妥珠单抗。

多器官衰竭是另一个值得重点关注的不良事件风险信号, 可能与静脉闭塞性疾病有关。由于静脉闭塞性肝病是一种危及生命的造血干细胞移植并发症, 且可迅速发展为多器官衰竭, 因此该不良事件的发生与急性 B 淋巴细胞白血病患者行造血干细胞移植有关^[20]。在 1 项临床试验中, 58 例急性 B 淋巴细胞白血病患者经奥加伊妥珠单抗治疗和异基因造血干细胞移植的患者中, 有 17 例患者发生窦性梗阻综合征或静脉闭塞性疾病, 其中 53% 的患者因发生多器官衰竭而死亡^[21]。因此行造血干细胞移植的急性 B 淋巴细胞白血病患者在使用奥加伊妥珠单抗时应注意多器官衰竭的早期识别和及时治疗。

3.3 新发现不良事件信号分析

除死亡 PT 外, 本研究还发现多个奥加伊妥珠单抗说明书未载入的不良事件风险信号, 如肿瘤进展、肿瘤复发、移植物抗宿主病、细胞因子释放综合征、体质量增加、脾梗塞、出血性体质、血栓性微血管病、肺泡出血等。

移植物抗宿主病虽报告例次较低, 但信号强度较高, 是本研究重点关注的未发现不良事件信号。该疾病是造血干细胞移植的主要并发症, 属于免疫学疾病, 会影响许多器官系统, 包括胃肠道、肝脏、皮肤和肺等^[22]。由于造血干细胞移植是急性 B 淋巴细胞白血病缓解后巩固强化治疗的方案之一^[23], 因此推测该疾病的发生主要与急性 B 淋巴细胞白血病

患者行造血干细胞移植有关^[24], 因而与奥加伊妥珠单抗治疗无关, 但仍需进一步的研究以证实二者的生物学关联。

细胞因子释放综合征是肿瘤免疫治疗中常见的免疫介导毒性^[25]。细胞因子释放综合征表现为大量的 B 细胞、T 细胞等淋巴细胞和髓细胞被激活, 进而释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (INF- γ) 及白细胞介素-6 (IL-6) 等炎性细胞因子^[26], 特征包括低血压、缺氧和/或器官功能障碍^[25], 与过敏反应临床症状相似, 二者难以区别。奥加伊妥珠单抗作为肿瘤免疫治疗药物, 推测细胞因子释放综合征的发生与其作用机制有关。一般来说细胞因子释放综合征多发生于第 1 次给药后 (首剂现象)^[27], 因此, 临床首次给患者使用奥加伊妥珠单抗时应注意细胞因子释放综合征的发生, 并注意与过敏反应区别。

出血性体质、肺泡出血以及脾梗塞等不良事件在奥加伊妥珠单抗的临床研究中较为罕见, 个案报道也极少, 发生机制不明, 但由于其风险信号较强, 可能与奥加伊妥珠单抗有较强关联性, 仍需临床予以重点关注。

本研究中 SOC 分类为良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊肿和息肉) 的 PT 如肿瘤复发、肿瘤进展及第二原发性恶性肿瘤的信号强度也较高。这可能是因为 FAERS 数据库属于自发呈报系统, 任何人都可以上报各种不良事件, 因此不可避免的会有非专业人员将疾病诊断作为不良事件上报。因此, 上述 PT 可能属于疾病本身的病程进展而不属于新的不良事件, 但具体情况还需临床进一步证实。

本研究基于美国 FAERS 数据库^[28], 采用 ROR 与 MHRA 相结合的不良事件信号挖掘方法, 所得结果除奥加伊妥珠单抗说明书已载入的不良事件外, 还挖掘出了移植物抗宿主病、死亡、脾梗塞、肺泡出血及细胞因子释放综合征等多种新的不良事件风险信号, 在一定程度上弥补了奥加伊妥珠单抗临床安全性研究的不足, 也为临床安全使用该药提供了参考。建议临床在使用奥加伊妥珠单抗过程中, 应重点关注患者肝功能及造血干细胞移植后并发症发生情况, 并及时予以干预, 以保障患者用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shah N N, Sokol L. Targeting CD22 for the treatment of

- B-cell malignancies [J]. *Immunotargets Ther*, 2021: 225-236.
- [2] Lanza F, Maffini E, Rondoni M, *et al.* CD22 expression in B-cell acute lymphoblastic leukemia: Biological significance and implications for inotuzumab therapy in adults [J]. *Cancers*, 2020, 12(2): 303.
- [3] Lamb Y N. Inotuzumab ozogamicin: First global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(14): 1603-1610.
- [4] Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, *et al.* Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2013, 119(15): 2728-2736.
- [5] O'Brien M M, Ji L, Shah N N, *et al.* A phase 2 trial of inotuzumab ozogamicin (InO) in children and young adults with relapsed or refractory (R/R) CD22⁺ B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): Results from Children's Oncology Group Protocol AALL1621 [J]. *Blood*, 2019, 134: 741.
- [6] Pennesi E, Michels N, Brivio E, *et al.* Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: Results from a phase II trial [J]. *Leukemia*, 2022, 36(6): 1516-1524.
- [7] Li X Q, Zhou M, Qi J Q, *et al.* Efficacy and safety of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(3): e227-e247.
- [8] 雷静, 刘耀, 熊瑞, 等. 基于 FAERS 数据库挖掘奥美沙坦的药物不良事件风险信号 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(1): 224-230.
- [9] Guru Murthy G S, Venkitachalam R, Mehta P. Trends in survival outcomes of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: analysis of surveillance, epidemiology, and end results database [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(8): 2296-2300.
- [10] Cobaleda C, Vicente-Dueñas C, Sanchez-Garcia I. Infectious triggers and novel therapeutic opportunities in childhood B cell leukaemia [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9): 570-581.
- [11] Kakaje A, Alhalabi M M, Ghareeb A, *et al.* Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: An epidemiology study [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6756.
- [12] Hefazi M, Litzow M R. Recent advances in the biology and treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2018: 8, 47-61.
- [13] Yi M, Zhou L H, Li A P, *et al.* Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017 [J]. *Aging*, 2020, 12(22): 22869-22891.
- [14] Sun W, Malvar J, Sposto R, *et al.* Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: A therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study [J]. *Leukemia*, 2018, 32(11): 2316-2325.
- [15] Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(3): 435-440.
- [16] Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, *et al.* Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: A phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(4): 403-411.
- [17] Kantarjian H M, DeAngelo D J, Stelljes M, *et al.* Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study [J]. *Cancer*, 2019, 125(14): 2474-2487.
- [18] Ladha A, Mannis G, Muffly L. Hepatic veno-occlusive disease in allogeneic stem cell transplant recipients with prior exposure to gemtuzumab ozogamicin or inotuzumab ozogamicin [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(2): 257-263.
- [19] Dalle J H, Giralt S A. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3): 400-409.
- [20] Giglio F, Xue E, Greco R, *et al.* Defibrotide prophylaxis of sinusoidal obstruction syndrome in adults treated with inotuzumab ozogamicin prior to hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 933317.
- [21] Kayser S, Sartor C, Giglio F, *et al.* Impact of inotuzumab ozogamicin on outcome in relapsed or refractory acute B-cell lymphoblastic leukemia patients prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and risk of sinusoidal obstruction syndrome/venous occlusive disease [J]. *Haematologica*, 2023: 284310.
- [22] Hill G R, Betts B C, Tkachev V, *et al.* Current concepts and advances in graft-versus-host disease immunology [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 19-49.
- [23] 张潇予, 张荣莉, 姜尔烈. 新型靶向药物及免疫治疗结合自体造血干细胞移植治疗成人急性 B 淋巴细胞白血病 [J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(10): 669-671.
- [24] Hamilton B K. Updates in chronic graft-versus-host disease [J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2021, 2021(1): 648-654.
- [25] Morris E C, Neelapu S S, Giavridis T, *et al.* Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(2): 85-96.
- [26] 常莹莹, 汪丰. 1 例西妥昔单抗注射液致严重细胞因子释放综合征分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(6): 520-523.
- [27] Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, *et al.* Cytokine release syndrome [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 56.
- [28] 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.

[责任编辑 高源]