

基于 FAERS 的替瑞奇珠单抗不良事件数据挖掘与分析

张宇, 姜紫薇, 赵慧, 梅隆, 张威*

首都医科大学附属北京积水潭医院 药学部, 北京 100035

摘要: **目的** 利用美国食品药品监督管理局不良事件呈报系统 (FAERS) 数据库挖掘替瑞奇珠单抗相关不良事件的风险信号, 预警其潜在的不良反应, 为替瑞奇珠单抗的临床应用和后续研究提供客观资料。 **方法** 查询和提取 FAERS 数据库 2018 年第 1 季度—2024 年第 2 季度的原始数据, 筛选出涉及替瑞奇珠单抗的不良事件报告, 并采用比例失衡分析法中的报告比值比 (ROR) 和比例报告比值比法 (PRR) 作为信号检测指标, 设定相应的阈值条件, 对不良事件进行统计分析和系统分类。 **结果** 共检索到替瑞奇珠单抗相关不良事件报告 1 599 份, 男性患者比例稍高于女性 (43.0% vs 41.6%), 45~64 岁患者所占比例较高 (14.8%)。共挖掘出 57 个有效信号, 涉及 13 个系统器官分类 (SOCs), 其中有 51 个有效信号, 涉及 11 个 SOC 未在替瑞奇珠单抗国内外药品说明书中提及。主要集中的有效信号外阴阴道念珠菌病、上呼吸道分泌物黏度增加、输尿管结石、原位恶性黑色素瘤, 其次为肥厚性心肌病、巴氏食管、支撑体质量困难、主动脉瓣关闭不全等; 主要 SOC 包括全身性疾病及给药部位各种反应 (277 例), 感染及侵袭性疾病 (196 例), 皮肤及皮下组织类疾病 (43 例), 良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状) (41 例), 心脏器官疾病 (36 例) 等。中位不良事件发生时间 189 d (IQR: 70~426.25), 平均值 302.69 d。 **结论** 利用挖掘 FAERS 数据库可较全面深入地分析研究替瑞奇珠单抗上市后的不良事件, 为临床安全合理用药提供依据。需要关注不良事件高发的男性患者, 发现一些新的不良事件, 如外阴阴道念珠菌病、输尿管结石、巴氏食管等, 临床应用替瑞奇珠单抗时, 应密切关注, 保证患者安全有效用药。

关键词: 替瑞奇珠单抗; FAERS 数据库; 药品不良事件; 风险信号挖掘; 比例失衡法; 外阴阴道念珠菌病; 上呼吸道分泌物黏度增加

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)10-2676-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.039

Data mining and analysis of adverse events based on FAERS for tildrakizumab

ZHANG Yu, JIANG Ziwei, ZHAO Hui, MEI Long, ZHANG Wei

Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China

Abstract: **Objective** To mine adverse drug event risk signals related to tildrakizumab using the FAERS database, and to warn potential adverse reactions of tildrakizumab, providing objective data for clinical application and subsequent research. **Methods** The original data of FAERS database from the first quarter of 2018 to the second quarter of 2024 were queried and extracted, and the adverse drug event reports involving tildrakizumab were screened out. The ROR and PRR were used as signal detection indicators, and the corresponding threshold conditions were set for statistical analysis and system classification of adverse drug event. **Results** A total of 1 599 adverse drug event reports related to tildrakizumab were retrieved, with the proportion of male patients slightly higher than that of female patients (43.0% vs 41.6%). The proportion of patients aged 45 — 64 was higher (14.8%). A total of 57 effective signals were mined, involving 13 system organ classes (SOCs), of which 51 effective signals involved 11 SOC that were not mentioned in the domestic and foreign drug of tildrakizumab. The main effective signals were vulvovaginal candidiasis, increased viscosity of upper respiratory tract secretions, ureteral calculi, malignant melanoma in situ, followed by hypertrophic cardiomyopathy, Pap's esophagus, weight support difficulties, aortic insufficiency, etc. The main SOC included systemic diseases and various reactions at the administration site (277 cases), infection and infectious diseases (196 cases), skin and subcutaneous tissue diseases (43 cases), benign, malignant and unknown tumors (including cystic and polyp) (41 cases), and heart organ diseases (36 cases). The median duration of adverse events was 189 d (IQR: 70 — 426.25) and the mean was 302.69 d. **Conclusion** Utilizing data mining of the

收稿日期: 2024-08-19

作者简介: 张宇, 女, 本科, 主要从事医院药学研究。E-mail: zhangyulike@126.com

*通信作者: 张威, 女, 主任药师, 硕士, 主要从事医院药学研究。E-mail: jstyjkky@126.com

FAERS database can provide a comprehensive and in-depth analysis of adverse drug events associated with tildrakizumab monoclonal antibody after its marketing, providing evidence for safe and rational drug use in clinical practice. Attention should be paid to male patients with a high incidence of adverse drug events, and new adverse drug event such as vulvovaginal candidiasis, ureteral stones, and Barrett's esophagus should be discovered, which should be closely monitored during clinical use of tildrakizumab monoclonal antibody to ensure the safety and effectiveness of drug use for patients.

Key words: tildrakizumab monoclonal antibody; FAERS database; adverse drug events; risk signal mining; proportional imbalance method; vulvovaginal candidiasis; increased viscosity of upper respiratory tract secretions

根据最新的全球疾病负担估计,就发病率、患病率和残疾生活年数而言,银屑病是一种非常常见的慢性炎症性疾病,它与一些并发症有关,包括银屑病关节炎、心脏代谢疾病、胃肠道疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤、感染和情绪障碍,影响全球 2%~4% 的人口^[1-2]。银屑病有许多不同的临床表现,斑块银屑病是最常见的形式(高达 90% 的病例),主要在肘部、膝盖、下背部、头皮和脐部等部位出现明显的红斑。银屑病通常与各种疾病共存,如银屑病关节炎、炎症性肠病、代谢综合征、2 型糖尿病、心血管疾病和精神疾病。鉴于这些因素,有效的治疗策略至关重要,不仅要解决皮肤症状,还要全面管理银屑病^[3]。

生物疗法经常被用作治疗中度至重度斑块银屑病的一线药物。美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)批准用于治疗银屑病的一些生物制剂,包括肿瘤坏死因子抑制剂、抗白细胞介素(IL)-12/23 单克隆抗体、抗 IL-17A 药物和抗 IL-23 剂^[4]。最近的抗 IL-23 剂已成为人们关注的焦点^[1]。替瑞奇珠单抗于 2023 年在中国批准上市,是一种高度选择性的人源化单克隆抗体,针对 IL-23 的 p19 亚基,IL-23 是 Th17 细胞的关键细胞因子,并阻止 IL-23 与 IL-23R 受体对接。替瑞奇珠单抗减少各种免疫细胞的下游信号传导,从而防止 IL-17 的激活和相关的促炎作用。替瑞奇珠单抗已经在一些 I、II、III 期临床试验中进行了研究,并被 FDA 和 EMA 批准用于治疗适合进行全身治疗的中度至重度斑块银屑病的成人^[5]。

药物警戒风险信号指 1 个或多个来源的报告信息提示某些干预措施与某个或某类、不良或有利事件之间存在新的潜在因果关系,或某已知关联事件的新的信息,该信息被认为有必要进行进一步验证通过对信号的挖掘评估可识别出未能在上市前发现的未知或未充分了解的药品不良反应事件^[6]。FAERS 数据库属于不良事件自愿报告系统,可在一定程度上反映真实世界中药物不良事件的发生情

况。目前尚缺乏关于替瑞奇珠单抗不良事件信号的系统分析,因此本研究对美国 FAERS 数据库中替瑞奇珠单抗相关不良事件风险信号进行了挖掘,以期为该药物的临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源和管理

收集 2018 第 1 季度—2024 第 2 季度 FAERS 数据库中关于替瑞奇珠单抗相关不良事件报告的美国标准信息交换代码 II 原始数据,并导入 R Studio 中,以 tildrakizumab、tildrakizumab-asnm、Ilumya tildrakizumab、blinded tildrakizumab 20 mg injection、blinded tildrakizumab、blinded tildrakizumab 100 mg injection、blinded tildrakizumab injection、Ilumya tildrakizumab-asnm、tildrakizumabum 为检索词,获得以替瑞奇珠单抗为首要怀疑药物的不良事件报告。利用《国际医学用语词典》(MedDRA)(23.0 版)药物不良反应术语集中的 SOC 和 PTs 对纳入的替瑞奇珠单抗相关不良事件报告进行分类和描述,其中 SOC 为不良事件的类别,PTs 为不良事件的标准名称。

1.2 数据挖掘和分析

本研究采用比例失衡法对替瑞奇珠单抗的不良事件进行信号挖掘。基于比例失衡法是目前国内外数据挖掘检测不良事件信号的常用法,采用 ROR 和 PRR 这 2 种常用方法^[7]。本研究将信号生成的判定条件设定为不良事件报告例数 $a \geq 3$ 例、 $ROR \geq 2$ 、 $PRR \geq 2$ 、 ROR 95% CI 下限 > 1 、 PRR 95% CI 下限 > 1 、 $\chi^2 \geq 4$,如果药物与不良事件满足以上条件,则提示二者具有统计学关联,见表 1、2。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Proportional imbalance method four grid table

药品	目标不良反应事件	其他不良反应事件	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表 2 ROR 与 PRR 公式及阈值
Table 2 ROR and PRR formulas and thresholds

检测方法	计算公式	判断标准
ROR	$ROR = \frac{ad}{bc}$	$ROR \geq 2$
	$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \right)^{0.5}}$	$95\% CI > 1$
PRR	$ROR = \frac{a/(c+d)}{c/(a+b)}$	$PRR \geq 2$
	$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2 (a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$\chi^2 \geq 4$

2 结果

2.1 不良事件报告基本情况

共检索到以替瑞奇珠单抗为首要怀疑药物的不良事件报告 1 599 份。已知性别病例中涉及男性患者 687 例 (43.0%)、女性患者 665 例 (41.6%)。年龄以 45~64 岁 (14.8%) 较多, 报告主要来源为美国 (67.9%), 上报者大部分为消费者和其他医疗专业人员 (50.6% vs 27.6%), 结局以住院/住院时间延长为主 (14.8%), 见表 3。

表 3 替瑞奇珠单抗不良事件基本信息
Table 3 Basic information of adverse events of tildrakizumab

项目	例数 (占比/%)
性别	
男	687 (43.0)
女	665 (41.6)
未知	247 (15.4)
年龄/岁	
<18	1 (0.1)
18~44	135 (8.4)
45~64	237 (14.8)
65~74	181 (11.3)
≥75	98 (6.1)
未知	947 (59.2)
报告国家	
美国	1 085 (67.9)
德国	155 (9.7)
加拿大	64 (4.0)
英国	63 (3.9)
澳大利亚	47 (2.9)
报告者职业	
消费者	809 (50.6)
其他医疗专业人员	441 (27.6)
医师	261 (16.3)
药师	51 (3.2)
未知	28 (1.8)
结局指标	
住院/住院时间延长	237 (14.8)
死亡	75 (4.7)
生命威胁	22 (1.4)
残疾	6 (0.4)

2.2 不良事件信号分析

为进一步获取常见及信号强的信号, 将挖掘到的替瑞奇珠单抗有效信号以 ROR 值的大小进行降序排列, 排序前 5 位的警戒信号包括外阴阴道念珠菌病 82.67 (95% CI: 4.26~99.5)、上呼吸道分泌物黏度增加 54.75 (95% CI: 17.59~170.39)、原位恶性黑色素瘤 44.58 (95% CI: 16.68~119.12)、输尿管结石 41.86 (95% CI: 13.46~130.19)、肥厚性心脏病 41.74 (95% CI: 13.42~129.82), ROR 法和 PRR 法筛选结果具有较高的一致性, 见表 4。

表 4 替瑞奇珠单抗相关不良事件信号强度前 20 名 (按照 ROR 大小排序)

PT	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
外阴阴道念珠菌病	82.67 (4.26~99.5)	82.54 (399.38)
上呼吸道分泌物黏度增加	54.75 (17.59~170.39)	54.70 (157.27)
原位恶性黑色素瘤	44.58 (16.68~119.12)	44.52 (169.41)
输尿管结石	41.86 (13.46~130.19)	41.82 (119.03)
肥厚性心脏病	41.74 (13.42~129.82)	41.70 (118.68)
巴氏食管	32.56 (12.19~86.96)	32.52 (121.8)
支撑体重困难	23.72 (7.64~73.70)	23.70 (65.07)
主动脉瓣关闭不全	22.08 (7.11~68.59)	22.06 (60.18)
单纯疱疹	16.85 (6.31~44.96)	16.83 (59.45)
炎症性肠病	15.17 (5.69~40.48)	15.15 (52.79)
基底细胞癌	12.14 (6.52~22.60)	12.11 (101.78)
肺淤血	8.92 (3.71~21.46)	8.91 (35.09)
鳞状细胞癌	8.92 (3.35~23.81)	8.91 (28.08)
结核病	8.02 (3.34~19.3)	8.01 (30.66)
恶性黑色素瘤	6.91 (2.87~16.63)	6.90 (25.23)
蜂窝织炎	6.70 (4.10~10.95)	6.67 (77.14)
结肠癌	6.58 (2.74~15.84)	6.58 (23.63)
可逆性后部脑病综合征	6.29 (2.03~19.51)	6.28 (13.32)
冠状动脉疾病	6.28 (2.36~16.76)	6.28 (17.74)
冠状病毒感染	6.24 (2.34~16.65)	6.24 (17.58)

2.3 不良事件信号累及系统分析

在所纳入的 1 599 例替瑞奇珠单抗不良事件报告中,有效信号被映射到 17 个 SOC 中。映射到前 5 位的 SOC 分别为各类损伤、中毒及操作并发症(448 例)、全身性疾病及给药部位各种反应(277 例)、感染及侵染类疾病(196 例)、各种手术及医疗操作(108 例)、皮肤及皮下组织类疾病(43 例),见图 1。

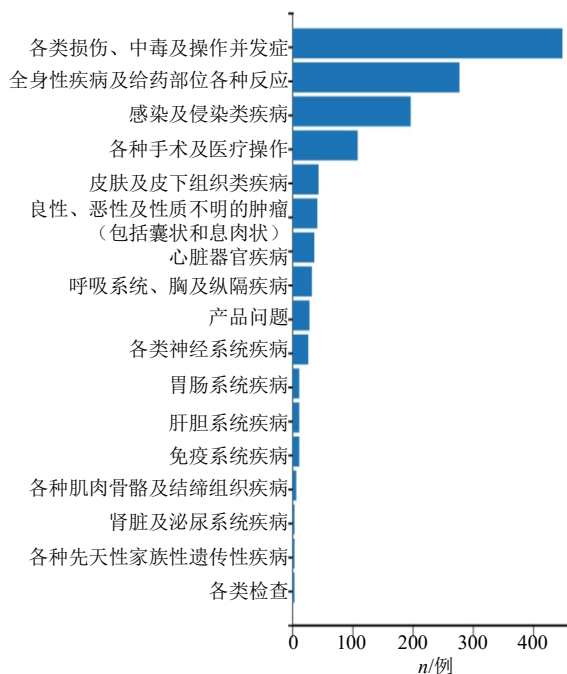


图 1 SOC 分布图

Fig. 1 SOC distribution map

2.4 重点 SOC 的 PTs 分布

二次筛选去除各类损伤、中毒及操作并发症、各种手术及医疗操作、产品问题、各种先天性家族性遗传性疾病等与药品无关的信号,将重点 SOC 全身性疾病及给药部位各种反应、感染及侵染类疾病、皮肤及皮下组织类疾病、良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)、呼吸系统、胸及纵隔疾病、心脏器官疾病、免疫系统疾病、胃肠系统疾病、肾脏及泌尿系统疾病、各类检查、肝胆系统疾病、各类神经系统疾病和各种肌肉骨骼及结缔组织疾病等进行分析,见表 5。

2.5 不良反应诱发的时间

替瑞奇珠单抗中位发病时间为 189 d[四分位距(IQR): 70~426.25],平均值 302.69 d。通过不良反应累积发生时间图(图 2)可以看出,良性及恶性及性质不明的肿瘤不良反应发生时间较长、耳及迷

路类疾病不良反应发生时间较短。

3 讨论

本研究采用 ROR、PRR 法对替瑞奇珠单抗的不良事件信号进行挖掘分析。2 种方法均为不良事件信号挖掘的常用方法,为减少假阳性,本研究同时使用 2 种方法进行计算和信号挖掘,以提高阈值。

3.1 报告基本情况

本研究通过对 FEARS 数据库进行不良事件信号挖掘发现,替瑞奇珠单抗相关不良事件报告 1 599 例患者,导致的不良事件涉及人群中男性占比略高于女性。年龄方面 45~74 岁的患者占比较高,银屑病在老年人当中的患病率正在增加,由于感染和癌症等合并症的高发率,给治疗带来了挑战。抗 IL-23 药物被证明是银屑病治疗的安全有效的替代治疗方法。据替瑞奇珠单抗 III 期试验结果证明老年患者的治疗效果和安全性没有明显差异^[1]。上报人员国家主要集中在美国、德国、西班牙等,这可能与该药在中国上市不久,其使用率不高以及 FARES 为美国数据库在国内使用不多等因素有关。

3.2 常见不良事件信号分析

FAERS 数据库包括了一切与药品使用有关的环节所出现的不利的和非预期的结果,不良事件包括了药物直接导致的不良事件以及其他的不良事件,因此本研究首先去除非不良事件且信号强烈的不良事件,此类可能与该类药品的剂型以及使用存储方法有关,且需要通过皮下注射,这提示使用该药品前,医务人员应对患者如何正确使用提供适当的训练,并将此作为患者用药教育的重点,以提高患者用药安全^[8]。

经过 ROR 和 PRR 阈值筛选,发现全身性疾病及给药部位各种反应和感染及侵染类疾病潜在不良事件信号多,其中包括注射部位荨麻疹、上呼吸道感染、鼻窦炎、支气管炎等,有研究指出不良事件的原因主要为替瑞奇珠单抗可选择性地靶向白细胞介素 IL-23 的 p19 亚基,从而抑制 IL-23/IL-17 轴,这是主要与银屑病的免疫发病机制有关的信号通路。已知 IL-17 在宿主对酵母和真菌的防御中发挥着关键作用^[9-10]。报告数和信号强度高与说明书和以往文献报道中提及的常见不良事件一致^[9]。证实了 FAERS 数据库的可靠性以及研究方法的可行性,也证实了本研究的可信度。

3.3 新发现可疑的不良事件

研究结果显示在报告的不良事件中挖掘到多个

表 5 替瑞奇珠单抗相关不良事件的 SOC 及 PT 分布
Table 5 SOC and PT distribution of adverse events associated with tildrakizumab

SOC	PT	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)
全身性疾病及给药部位各种反应	治疗反应减弱	6.44 (4.00~10.37)	6.41 (77.63)
	旧病复发	5.19 (3.22~8.35)	5.16 (57.08)
	注射部位荨麻疹	3.95 (1.48~10.53)	3.94 (8.79)
	治疗无反应者	3.08 (1.60~5.93)	3.07 (12.60)
	治疗不服从	2.80 (1.34~5.89)	2.80 (8.10)
	药物无效	2.55 (2.19~2.97)	2.46 (152.94)
	病情恶化	2.51 (1.87~3.39)	2.49 (39.54)
感染及侵袭类疾病	外阴阴道念珠菌病	82.67 (34.26~199.50)	82.54 (399.38)
	单纯疱疹	16.85 (6.31~44.96)	16.83 (59.45)
	结核病	8.02 (3.34~19.30)	8.01 (30.66)
	蜂窝织炎	6.70 (4.10~10.95)	6.67 (77.14)
	冠状病毒感染	6.24 (2.34~16.65)	6.24 (17.58)
	呼吸道感染	5.05 (2.41~10.61)	5.04 (22.68)
	上呼吸道感染	4.83 (2.67~8.74)	4.82 (33.32)
	尿路感染	4.64 (3.40~6.34)	4.59 (112.64)
	胃肠炎	4.61 (1.49~14.32)	4.61 (8.48)
	下呼吸道感染	4.30 (2.38~7.77)	4.29 (27.75)
	憩室炎	4.21 (1.89~9.38)	4.20 (14.64)
	支气管炎	4.10 (2.42~6.92)	4.08 (32.59)
	耳部感染	3.40 (1.42~8.18)	3.40 (8.47)
	带状疱疹	3.36 (1.80~6.24)	3.35 (16.48)
	鼻窦炎	3.05 (1.86~4.98)	3.04 (21.86)
	感染性肺炎	2.49 (1.82~3.42)	2.47 (34.37)
	瘙痒	2.33 (1.72~3.15)	2.31 (32.15)
皮肤及皮下组织类疾病 良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	原位恶性黑色素瘤	44.58 (16.68~119.12)	44.52 (169.41)
	基底细胞癌	12.14 (6.52~22.60)	12.11 (101.78)
	鳞状细胞癌	8.92 (3.35~23.81)	8.91 (28.08)
	恶性黑色素瘤	6.91 (2.87~16.63)	6.90 (25.23)
	结肠癌	6.58 (2.74~15.84)	6.58 (23.63)
	肺转移	5.26 (1.69~16.31)	5.25 (10.32)
	肝转移	3.50 (1.13~10.87)	3.50 (5.36)
	肺恶性肿瘤	2.62 (1.25~5.49)	2.61 (6.97)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	上呼吸道分泌物黏度增加	54.75 (17.59~170.39)	54.70 (157.27)
	肺淤血	8.92 (3.71~21.46)	8.91 (35.09)
	急性呼吸衰竭	4.16 (1.56~11.09)	4.15 (9.58)
	慢性阻塞性肺疾病	4.03 (2.09~7.75)	4.02 (20.43)
	呼吸系统疾病	2.90 (1.09~7.74)	2.90 (4.99)
	肺部疾病	2.89 (1.38~6.08)	2.89 (8.66)
心脏器官疾病	主动脉瓣关闭不全	22.08 (7.11~68.59)	22.06 (60.18)
	冠状动脉疾病	6.28 (2.36~16.76)	6.28 (17.74)
	心肌梗死	3.81 (2.37~6.14)	3.80 (35.05)
	房颤	2.63 (1.49~4.63)	2.62 (12.05)
免疫系统疾病	免疫缺陷	4.44 (1.67~11.85)	4.44 (10.65)
	速发严重过敏反应	2.72 (1.30~5.71)	2.72 (7.59)
胃肠系统疾病	巴氏食管	32.56 (12.19~86.96)	32.52 (121.80)
	炎症性肠病	15.17 (5.69~40.48)	15.15 (52.79)
	急性胰腺炎	3.24 (1.04~10.05)	3.24 (4.64)
肾脏及泌尿系统疾病	输尿管结石	41.86 (13.46~130.19)	41.82 (119.03)
各类检查	结核分枝杆菌复合检测阳性	21.98 (7.08~68.28)	21.96 (59.89)
肝胆系统疾病	肝细胞溶解	5.41 (2.03~14.44)	5.41 (14.36)
	肝衰竭	3.57 (1.34~9.52)	3.57 (7.39)
	肝硬化	3.57 (1.15~11.09)	3.57 (5.55)
各类神经系统疾病	可逆性后部脑病综合征	6.29 (2.03~19.51)	6.28 (13.32)
	短暂性脑缺血发作	4.41 (1.83~10.6)	4.40 (13.14)
	脑血管意外	3.10 (1.95~4.92)	3.08 (25.39)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	支撑体质量困难	23.72 (7.64~73.70)	23.70 (65.07)
	椎间盘突出	3.15 (1.02~9.78)	3.15 (4.41)

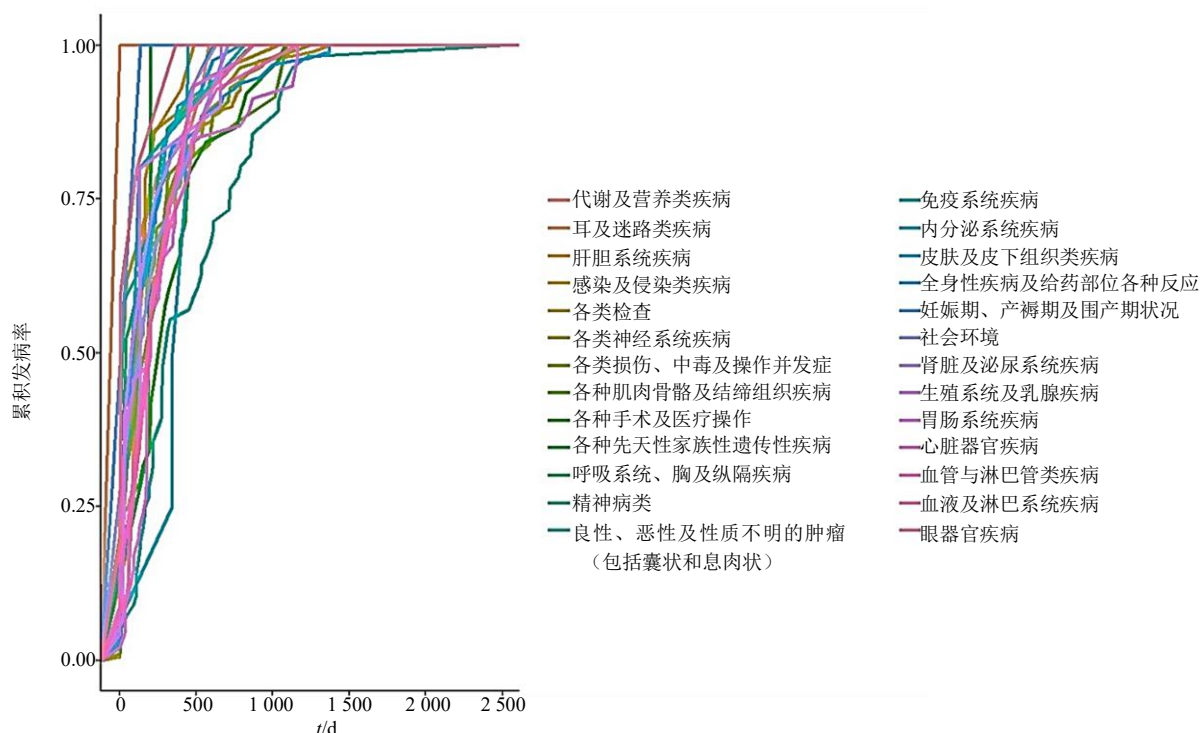


Fig. 2 Cumulative occurrence time of adverse reactions

在国内外说明书中未曾提及的不良事件，由于临床试验在多种不同的条件下展开，且药品上市前研究的局限性，因此一些迟发或罕见的又很难发现，通过对 FAERS 数据库的挖掘，可以弥补部分药物安全性数据不足。

3.3.1 感染及侵染类疾病 提及的外阴阴道念珠菌、单纯疱疹、结核病、尿路感染、憩室炎、带状疱疹、耳部感染、感染性肺炎等都表现出明显的信号，有文献报道严重感染中最常见的是憩室炎、肺炎、蜂窝织炎^[11]。呼吸系统、胸及纵隔疾病中所提到的上呼吸道分泌物黏度增加、肺淤血、急性呼吸衰竭、慢性阻塞性肺疾病、肺部疾病等可能是肺炎的并发症，需要进一步挖掘，念珠菌感染并不常见，最常见的是皮肤念珠菌病^[12]。其余信号在以前的研究和回顾性病例分析中未重点强调，在今后治疗过程中临床医生应监测这些感染的发生率，同时应注意发病率的性别差异^[3]。

3.3.2 良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状） 提及的 PTs 原位恶性黑色素瘤、基底细胞癌、恶性黑色素瘤、结肠癌、鳞状细胞癌、肺转移、肝转移、肺恶性肿瘤。有文献报道最常见的是原位恶性黑色素瘤和直肠腺癌^[13]。关于 IL-23 抑制剂治疗

与肿瘤不良事件潜在发生之间可能存在的生物学合理性，目前还存在争议。然而，IL-23 在 T 细胞介导的免疫和与自身免疫条件相关的促炎反应中起着关键作用。IL-23 可能在对肿瘤的免疫反应中发挥明确的作用。因此，针对 IL-23 的治疗与病原体和肿瘤检测相比，理论上存在防御能力下降的风险。值得注意的是，与普通人群相比，银屑病患者的癌症风险增加，以 IL-23 为目标的治疗代表了对肿瘤防御能力降低的理论风险。IL-23 是一种促进致癌的细胞因子，其水平与人类癌症的低预后相关。此外，大规模的全基因组关联研究已确定 IL-23 中的单核苷酸多态性是增加恶性肿瘤风险的元素，男性恶性肿瘤风险大于女性患者^[14-15]。

3.3.3 皮下和皮下组织类疾病、各种骨骼及结缔组织疾病和胃肠系统疾病 皮下和皮下组织类疾病、各种骨骼及结缔组织疾病和胃肠系统疾病是替瑞奇珠单抗最常见的不良事件^[16]，本文提及的 PTs 瘙痒，在 1 项 52 周的非干预性、前瞻性、长期多中心研究，结果显示替瑞奇珠单抗具有高度的有效性和令人放心的安全性，头皮和指甲受累或瘙痒的患者有明显改善^[13]。各种骨骼及结缔组织疾病本文提及的 PTs 支撑体质量困难、银屑病关节炎、椎间盘突出，

IL-23 与 TNF- α 、IL-22 和 IFN- γ 具有很强的协同作用,是疾病发病机制的关键因素。胃肠系统疾病本文提及的 PTs 巴氏食管、炎症性肠病、急性胰腺炎,就炎症性肠病而言,阻断 IL-17 信号传导可能会干扰 IL-17A 在肠道中的保护功能。与其他白细胞介素-23 抑制剂一样,没有对替瑞奇珠单抗在炎症性肠病方面提出任何担忧,这代表了在开始使用其他生物制剂(IL-17 抑制剂)之前需要调查的重大并发症^[17]。还有文献研究表明在胃肠系统疾病中,最常见的不良事件是腹泻,此类不良事件的发生不会导致停止治疗,替瑞奇珠单抗不会诱导或恶化银屑病患者炎症性肠病^[9, 18]。

3.3.4 心脏器官疾病 本文提及的 PTs 主动脉瓣关闭不全、心肌梗死、房颤表现出强烈信号。银屑病患者通常存在炎症和脂质代谢基因失调,这些基因已被证明与动脉粥样硬化性心血管疾病有关^[19]。有文献报道替瑞奇珠单抗心脏不良事件数量最低^[20]。最常见的是急性心肌梗死和冠状动脉疾病^[13]。在 5 年治疗随访中,急性心肌梗死导致 1 例致命病例^[21]。根据本文研究发现的房颤、主动脉瓣关闭不全也值得注意。

3.3.5 肾脏及泌尿系统疾病和各类神经系统疾病 肾脏及泌尿系统疾病本文提及的 PTs 有输尿管结石,肾脏疾病许多时候与合并症有关^[9]。各类神经系统疾病有文献报道最常见的 PTs 是头疼,本文提及的 PTs 短暂性脑缺血发作、脑血管意外在临床用药过程中也值得关注^[19]。

3.3.6 各类检查和肝胆系统疾病 本文提及的 PTs 结核分枝杆菌复合检测阳性;有文献指出在使用抗肿瘤坏死因子 α 抑制剂的患者中,潜伏性结核病再激活的可能性更大^[22]。既往文献研究和国内外说明书中均未见相替瑞奇珠单抗的相关报道,需要进一步验证。肝胆系统疾病,有文献提到银屑病并发症包括非酒精性脂肪肝病,从简单的硬化病到肝硬化,是由促炎性脂肪因子或皮肤衍生细胞因子引起的银屑病中的慢性炎症,可能通过增加胰岛素抵抗来促进脂肪肝病的发展,从而促进肝脂质积累。本文提及的 PTs 肝细胞溶解、肝衰竭或许与合并症相关,需进一步分析^[23]。

4 结论

综上所述,本研究基于 FEARS 数据库,采用比值失衡法对替瑞奇珠单抗不良事件进行信号挖掘,发现替瑞奇珠单抗是治疗银屑病普遍安全的选择,

100、200 mg 发生不良事件导致停止治疗或药物相关的严重不良事件发生率较都很低,很少报告严重感染、恶性肿瘤和心血管不良事件。男性易发生不良事件,应注意说明书中未提及的新的不良事件,根据病情及早采取措施,可能存在尚未被充分认识的安全性问题,在今后临床用药中需要充分关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Orsini D, Caldarola G, Dattola A, *et al.* Efficacy and safety of tildrakizumab in elderly patients: Real-world multicenter study (ESTER-study) [J]. *J Dermatolog Treat*, 2024, 35(1): 2319304.
- [2] Crowley J J, Warren R B, Cather J C. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(9): 1676-1684.
- [3] Megna M, Ruggiero A, Tommasino N, *et al.* Effectiveness and safety of tildrakizumab in psoriasis patients who failed anti-IL17 treatment: A 28-week real-life study [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2024, 17: 1037-1042.
- [4] Shear N H, Betts K A, Soliman A M, *et al.* Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: A network meta-analysis of clinical trial data [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(3): 572-581.
- [5] Galluzzo M, Chiricozzi A, Cinotti E, *et al.* Tildrakizumab for treatment of moderate to severe psoriasis: An expert opinion of efficacy, safety, and use in special populations [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(3): 367-376.
- [6] 潘伟萍, 颜少伟, 蔡文科, 等. 基于 FAERS 数据库的英克司兰不良事件信号挖掘与分析 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(7): 1884-1890.
- [7] Peng L, Xiao K, Ottaviani S, *et al.* A real-world disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for baricitinib [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(11): 1505-1511.
- [8] 张莎, 祝德秋. 基于美国 FAERS 数据库的新型降脂药前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂药物不良信号的数据挖掘与分析 [J]. *中南药学*, 2021, 19(12): 2582-2587.
- [9] Crowley J J, Warren R B, Cather J C. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(9): 1676-1684.
- [10] Mui U N, Patel R R, Vangipuram R, *et al.* Tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *Skin Therapy Lett*, 2019, 24(6): 1-4.
- [11] Thaci D, Piaserico S, Warren R B, *et al.* Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-

- severe psoriasis who respond at week 28: Pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 185(2): 323-334.
- [12] Egeberg A, Jullien D, Gaarn D J K, *et al*. Five-year safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis from two phase 3 trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): Number needed to harm for occurrence of adverse events of special interest [J]. *J Dermatolog Treat*, 2023, 34(1): 2220447.
- [13] Tsianakas A, Schwichtenberg U, Pierchalla P, *et al*. Real-world effectiveness and safety of tildrakizumab in long-term treatment of plaque psoriasis: Results from the non-interventional, prospective, multicentre study TILOT [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023, 37(1): 85-92.
- [14] Calapai F, Mannucci C, Cardia L, *et al*. Suspected oncologic adverse reactions associated with interleukin-23 inhibitors in EudraVigilance: Comparative study and gender distribution [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2023, 11(5): e01130.
- [15] Viola R, Mastorino L, Megna M, *et al*. Multi-failure psoriasis patients: characterization of the patients and response to biological therapy in a multicenter Italian cohort [J]. *Int J Dermatol*, 2024, 63(3): 351-358.
- [16] Bhatia N, Heim J, Schenkel B, *et al*. Quality of life and patient-reported symptoms in a Phase 4, real-world study of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Week 28 interim analysis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2023, 34(1): 2200872.
- [17] Ruggiero A, Camela E, Potestio L, *et al*. Drug safety evaluation of tildrakizumab for psoriasis: A review of the current knowledge [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(12): 1445-1451.
- [18] Galluzzo M, Chiricozzi A, Cinotti E, *et al*. Tildrakizumab for treatment of moderate to severe psoriasis: An expert opinion of efficacy, safety, and use in special populations [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(3): 367-376.
- [19] Costanzo A, Llamas-Velasco M, Fabbrocini G, *et al*. Tildrakizumab improves high burden skin symptoms, impaired sleep and quality of life of moderate-to-severe plaque psoriasis patients in conditions close to clinical practice [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023, 37(10): 2004-2015.
- [20] Al-Yafeai Z, Sondhi M, Vadlamudi K, *et al*. Novel anti-psoriasis agent-associated cardiotoxicity, analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *Int J Cardiol*, 2024, 402: 131819.
- [21] Lin J, Chen X Q, Luo M, *et al*. Safety of tildrakizumab: A disproportionality analysis based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database from 2018—2023 [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1420478.
- [22] Romiti R, Hirayama A L S, Porro A M, *et al*. Infections in the era of immunobiologics [J]. *An Bras Dermatol*, 2024, 99(2): 167-180.
- [23] Schön M P. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021, 19(4): 503-504.

[责任编辑 高源]