

基于 FAERS 和 WHO-VigiAccess 数据库的仑卡奈单抗不良事件信号挖掘与分析

郭锡春¹, 袁梦梦¹, 郝慧慧¹, 刘文山¹, 丁传华¹, 韩秀媛^{2*}

1. 山东第二医科大学附属医院 药学部, 山东 潍坊 261031

2. 山东第二医科大学附属医院 医院感染管理办公室, 山东 潍坊 261031

摘要: **目的** 挖掘仑卡奈单抗的药品不良事件信号, 为合理用药提供参考。**方法** 通过美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 和世界卫生组织药品不良反应报告数据库 (WHO-VigiAccess) 收集 2023 年第 1 季度—2024 年第 4 季度的仑卡奈单抗相关不良事件报告, 利用比例失衡法中的报告比值比 (ROR) 法和比例报告比值 (PRR) 法进行数据统计并分析。**结果** 在 FAERS 数据库和 WHO-VigiAccess 数据库分别涉及 25、23 种系统器官分类 (SOC), 主要为各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、精神病类。在 FAERS 数据库中, 报告例数排名靠前的不良事件信号涉及头痛、淀粉样蛋白相关性影像异常水肿/渗出型、淀粉样蛋白相关性影像异常微出血和血铁质沉积型、寒战和疲劳; 而 WHO-VigiAccess 数据库则为头痛、寒战、疲劳、淀粉样蛋白相关性影像异常水肿/渗出型和输液相关反应。2 个数据库中信号强度排名靠前的不良事件信号均涉及淀粉样蛋白相关性影像异常、淀粉样蛋白相关性影像异常微出血和血铁质沉积型、淀粉样蛋白相关性影像异常水肿/渗出型、中枢神经系统表面铁沉积症和大脑微出血等首选术语。FAERS 数据库显示, 大多数病例发生不良事件是在给药第 1 个月内。**结论** 在使用仑卡奈单抗时, 应重点关注老年女性和长期用药患者, 并要警惕感染、缺血性卒中等罕见的不良事件。同时也应加强临床用药监护, 降低不良事件对患者预后以及生活质量的影响。

关键词: 仑卡奈单抗; 不良事件; FAERS 数据库; WHO-VigiAccess 数据库; 淀粉样蛋白相关性影像异常

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)03-0742-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.033

Data mining and analysis of adverse event signals of lecanemab based on FAERS and WHO-VigiAccess database

GUO Xichun¹, YUAN Mengmeng¹, HAO Huihui¹, LIU Wenshan¹, DING Chuanhua¹, HAN Xiuyuan²

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261031, China

2. Department of Infection Management, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261031, China

Abstract: Objective To provide reference for rational drug use through mining adverse drug event signals associated of lecanemab. **Methods** To collect adverse drug event reports of lecanemab from Q1 2023 to Q4 2024 in FAERS and WHO-VigiAccess databases. Data mining was performed using ROR and PRR methods in the proportional imbalance method. **Results** The FAERS database and WHO-VigiAccess database involved 25 and 23 SOC, respectively, mainly for various neurological diseases, systemic diseases, reactions at the drug administration site, and psychosis. In the FAERS database, the adverse drug event signals with the highest number of reported cases were related to headache, amyloid-associated imaging abnormality oedema/exudative type, amyloid-associated imaging abnormality microhaemorrhagic and haemoferritic type, chills, and fatigue, while in the WHO-VigiAccess database, they were headache, chills, fatigue, amyloid-associated imaging abnormality oedema/exudative type, and infusion-associated reactions. The top-ranked adverse drug event signals in both databases in terms of signal intensity were related to the preferred terms of amyloid-associated imaging abnormality, amyloid-associated imaging abnormality microhaemorrhagic and haemoferritic type, amyloid-associated imaging abnormality oedema/exudative type, central nervous system surface iron deposition disorders, and microhaemorrhages in the brain. The FAERS database showed that the occurrence of adverse drug event in most of the cases occurred within the first month of

收稿日期: 2025-01-26

基金项目: 山东省自然科学基金联合基金资助项目 (ZR2022LSW016); 潍坊市卫生健康委员会科研项目 (WFWSJK-2024-072)

作者简介: 郭锡春, 男, 主管药师, 研究方向为医院药学与临床药学。E-mail: gxch3803@163.com

*通信作者: 韩秀媛, 女, 副主任药师, 研究方向为医院感染管理与临床药学。E-mail: hxy21001@163.com

administration. **Conclusion** When using lecanumab, focus should be placed on elderly women and patients on long-term use of the drug, and be vigilant for rare adverse drug events such as infections, ischaemic stroke, etc. Clinical monitoring of the use of the drug should also be strengthened to reduce the impact of the adverse drug event on the patient's prognosis as well as quality of life.

Key words: lecanemab; adverse events; FAERS database; WHO-VigiAccess database; amyloid-associated imaging abnormalities

阿尔茨海默病作为不可逆的进行性神经退行性疾病,其病理特征表现为 β -淀粉样蛋白($A\beta$)肽组成的细胞外老年斑和细胞内神经纤维缠结的堆积,严重影响患者的语言、记忆和思维能力等^[1]。 $A\beta$ 的异常聚集被认为是触发认知功能障碍的关键因素,因此成为治疗干预的重要靶点^[2]。

仑卡奈单抗是一种重组人源化 IgG1 单克隆抗体,选择性靶向 $A\beta$ 的可溶性寡聚体及原纤维。通过与 $A\beta$ 结合形成免疫复合物,促进脑内 $A\beta$ 斑块清除,并抑制不溶性原纤维沉积,从而延缓阿尔茨海默病的病理进展^[3-4]。安全性分析显示,仑卡奈单抗最常见的不良事件为输液相关反应和淀粉样蛋白相关成像异常^[5]。尽管淀粉样蛋白相关成像异常通常是无症状的,但载脂蛋白 E $\epsilon 4$ 等位基因携带者的风险显著升高,需要警惕不良事件的发生。因此,在考虑使用仑卡奈单抗治疗早期阿尔茨海默病时,应综合评估患者的风险和益处,并密切监测可能出现的不良事件。该药于 2024 年 1 月 5 日通过国家药品监督管理局附条件批准上市,商品名为乐意保(Leqembi),是国内首个获批的用于治疗早期阿尔茨海默病的靶向 $A\beta$ 单克隆抗体药物。随着仑卡奈单抗在临床上的广泛应用,其真实世界的安全性数据逐渐增多,提示需要进一步监测和管理可能出现的说明书以外的不良事件。

本研究通过分析美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)和世界卫生组织药品不良反应报告数据库(WHO-VigiAccess)中的数据,旨在评估仑卡奈单抗的不良事件报告特征与风险信号,以促进临床安全用药。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究系统查询 FAERS 数据库和 WHO-VigiAccess 数据库,纳入仑卡奈单抗自上市至 2024 年第 4 季度收录的数据,采用 WHO DRUG 词典(2024 年 3 月版)对数据库中所有药物名称(通用名 lecanemab,商品名 Leqembi)进行标准化,采用标准化后的名称(lecanemab)筛选其所有不良事件报告。

1.2 数据清洗和标准化

基于优先级规则(CASEID < FDA_DT < PRIMARYID)去除重复数据(非目标药物、不确定药物和重复报告),对 2 个数据库中仑卡奈单抗不良事件报告的患者年龄、性别、报告年份、报告地区、报告严重程度及转归等信息进行收集。研究中采用国际医学用语词典(MedDRA 27.0)对数据库中的首选术语(PT)名称重新校正,并获取最新版本 MedDRA 词典中的系统器官分类(SOC)和 PT 进行后续的分析。

1.3 信号的挖掘及分析

报告比值比(ROR)和比例报告比值比(PRR)是比例失衡法中 2 种常用的信号检测方法^[6]。本研究通过 ROR 和 PRR 方法对仑卡奈单抗引起的不良事件进行信号检测和挖掘。当目标药物与不良事件之间的频次和信号强度均超过设定阈值时,认为存在失衡,从而生成信号。信号的计算值越大,表明目标药物与可疑不良事件之间的相关性越强(表 1)。随后根据公式算法(表 2)筛选出报告数和信号强度均大于阈值的不良事件信号。例数和构成比用来描述计数资料,并通过 Microsoft Excel 2019 进行统计与分析。

表 1 比值失衡法四格表

Table 1 Fourfold table of disproportional method

药物名称	目标不良事件	其他不良事件	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>N=a+b+c+d</i>

2 结果

2.1 不良事件报告基本信息

在 FAERS 数据库中,有 1 619 例患者发生过仑卡奈单抗相关不良事件,发生例次 3 540;而在 WHO-VigiAccess 数据库中,有 1 115 例患者发生过仑卡奈单抗相关不良事件,发生例次 2 553。2 个数据库报告病例中,发生不良事件的均是女性患者数量远多于男性; ≥ 75 岁群体最多,65~74 岁群体次之。从年份的报告比例中发现,报告数量均是逐年

表 2 信号检测的主要算法
Table 2 Main algorithms for signal detection

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

增加, WHO-VigiAccess 数据库还存在上市前临床试验的部分数据。除此之外, FAERS 数据库中严重不良事件占比 28.97%, 其中以“住院”(17.67%)比例最高, 死亡报告比例仅为 3.58%, 并且不良事件报告主要来自美洲。而 WHO-VigiAccess 数据库未公开报告严重程度和转归的数据信息, 见表 3。

表 3 仑卡奈单抗相关不良事件报告
Table 3 Lencanumab related adverse event report

基本信息		FAERS		WHO-VigiAccess	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%
性别	女	864	53.37	581	52.11
	男	606	37.43	430	38.57
	未知	149	9.20	104	9.33
年龄/岁	18~44	4	0.25	1	0.09
	45~64	152	9.39	110	9.87
	65~74	462	28.54	321	28.79
	≥ 75	615	37.99	417	37.40
	未知	386	23.84	266	23.86
报告年份	2021	—	—	1	0.09
	2022	—	—	6	0.54
	2023	242	14.95	132	11.84
	2024	1 377	85.05	976	87.53
报告地区	美洲	1 455	89.87	1 103	98.92
	亚洲	147	9.08	5	0.45
	欧洲	15	0.12	5	0.45
	澳洲	2	0.15	2	0.18
报告严重程度	非严重报告	1 150	71.03	—	—
	严重报告	469	28.97	—	—
转归	危及生命	17	10.50	—	—
	住院	286	17.67	—	—
	残疾	17	1.05	—	—
	死亡	58	3.58	—	—
	干预措施	5	0.31	—	—
	其他严重重要医疗事件	159	9.82	—	—

—代表数据库无相关数据。

— Indicates that the database has no relevant data.

2.2 仑卡奈单抗相关不良事件报告例数排名前 25 位的信号

在 FAERS 数据库中, 仑卡奈单抗相关不良事件报告例数排名前 25 位的信号中, 以头痛、淀粉样蛋白相关性影像异常水肿/渗出型、淀粉样蛋白相关性影像异常微出血和血铁质沉积型、寒战以及疲劳等 PT 为主。在 WHO-VigiAccess 数据库中, 以头痛、寒战、疲劳、淀粉样蛋白相关性影像异常水肿/渗出型和输液相关反应为主, 见表 4。

2.3 仑卡奈单抗相关不良事件报告强度排名前 25 位的信号

不良事件信号检测结果按照 ROR 下限值和 PRR 值进行降序排列, 列出仑卡奈单抗排名前 25 位的不良事件信号。FAERS 和 WHO-VigiAccess 数据库均以淀粉样蛋白相关成像异常、淀粉样蛋白相关性影像异常微出血和血铁质沉积型、淀粉样蛋白相关性影像异常水肿/渗出型、中枢神经系统表面铁沉积症和大脑微出血为主, 见表 5。另外, 在 2 个数据库中, 共有 49 个相同的阳性信号。

2.4 SOC 分布情况

FAERS 和 WHO-VigiAccess 数据库中筛选出的不良事件风险信号涉及的 SOC 分别有 25、23 个。其中各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、精神病类是信号数排名前 3 位的 SOC。各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病是报告数排名前 3 位的 SOC, 见图 1。

2.5 不良事件发生的时间分布情况

在排除不准确、缺失或未知的发病时间报告后, FAERS 数据库中大多数病例发生不良事件是在给药第 1 个月内, 见图 2, 而 WHO-VigiAccess 数据库未公开该部分数据。

表 4 仑卡奈单抗报告例数排名前 25 位的 PT
Table 4 Top 25 of lencanumab related adverse event

PT	FAERS			WHO-VigiAccess		
	n/例	ROR (95% CI 下限)	PRR (χ^2)	n/例	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)
头痛	306	9.21 (8.19)	8.50 (2 043.55)	239	4.53 (3.96)	4.20 (595.11)
淀粉样蛋白相关性影像 异常水肿/渗出型	200	22 245.60 (17 945.50)	20 988.90 (1 792 013.00)	92	26 558.40 (20 523.00)	25 601.40 (1 515 328.00)
淀粉样蛋白相关性影像 异常微出血和血铁质 沉积型	178	24 220.60 (19 178.80)	23 002.80 (1 656 832.00)	85	31 005.30 (23 531.50)	29 973.10 (1 545 040.00)
寒战	158	24.26 (20.68)	23.23 (3 362.03)	127	5.75 (4.81)	5.51 (472.99)
疲劳	142	3.31 (2.80)	3.22 (219.64)	114	2.79 (2.31)	2.71 (125.29)
输液相关反应	131	38.71 (32.50)	37.31 (4 622.91)	89	64.76 (52.41)	62.54 (5 385.28)
意识模糊状态	102	11.20 (9.20)	10.91 (919.81)	80	14.03 (11.23)	13.62 (937.68)
发热	100	5.13 (4.21)	5.01 (323.08)	—	—	—
恶心	99	2.23 (1.83)	2.20 (65.62)	—	—	—
头晕	86	3.05 (2.47)	3.00 (115.95)	—	—	—
震颤	59	6.17 (4.77)	6.09 (251.37)	50	5.64 (4.26)	5.55 (187.13)
呕吐	57	2.17 (1.67)	2.15 (35.16)	—	—	—
淀粉样蛋白相关成像 异常	51	27 901.00 (17 665.40)	27 499.00 (508 352.00)	22	39 426.80 (22 316.60)	39 087.10 (465 764.00)
流感样疾病	43	8.91 (6.60)	8.82 (298.33)	34	5.59 (3.99)	5.53 (126.57)
虚弱	42	1.95 (1.44)	1.94 (19.24)	—	—	—
疼痛	39	1.09 (0.80)	1.09 (0.31)	—	—	—
腹泻	37	1.02 (0.74)	1.02 (0.02)	—	—	—
跌倒	35	1.84 (1.32)	1.83 (13.32)	26	3.51 (2.39)	3.49 (46.24)
嗜睡	33	2.87 (2.04)	2.86 (39.92)	—	—	—
大脑出血	32	15.54 (10.97)	15.41 (431.01)	18	13.27 (8.35)	13.18 (202.71)
感到寒冷	30	18.72 (13.07)	18.57 (498.31)	24	13.61 (9.10)	13.49 (277.68)
食欲减退	29	2.10 (1.46)	2.09 (16.55)	—	—	—
步态障碍	28	2.47 (1.70)	2.46 (24.22)	23	4.02 (2.67)	3.99 (51.72)
痫性发作	25	2.52 (1.70)	2.51 (22.77)	—	—	—
记忆受损	24	3.02 (2.02)	3.00 (32.17)	20	5.56 (3.58)	5.53 (74.27)
晕厥	—	—	—	18	2.95 (1.86)	2.94 (23.05)
脑水肿	—	—	—	17	51.87 (32.19)	51.54 (841.60)
平衡障碍	—	—	—	15	5.59 (3.36)	5.56 (56.14)
阿尔茨海默型痴呆	—	—	—	14	84.25 (49.80)	83.79 (1 143.27)
困倦	—	—	—	13	3.90 (2.26)	3.89 (27.89)
鼻咽炎	—	—	—	13	2.47 (1.43)	2.47 (11.34)
脑血管意外	—	—	—	13	3.24 (1.88)	3.23 (20.04)
血压升高	—	—	—	13	2.38 (1.38)	2.37 (10.31)
房颤	—	—	—	11	4.06 (2.24)	4.04 (25.23)
认知障碍	—	—	—	10	8.26 (4.44)	8.23 (63.51)

—代表数据库无相关数据。
— Indicates that the database has no relevant data.

表 5 仑卡奈单抗信号强度排名前 25 位的 PT
Table 5 Top 25 of lecanumab related adverse event signal intensity

PT	FAERS			WHO-VigiAccess		
	n/例	ROR (95% CI 下限)	PRR (χ^2)	n/例	ROR (95% CI 下限)	PRR (χ^2)
淀粉样蛋白相关成像异常	51	27901.00 (17 665.40)	27499.00 (508352.00)	22	39 426.80 (22 316.60)	39087.10 (465 764.00)
淀粉样蛋白相关性影像异常 微出血和血铁质沉积型	178	24 220.60 (19 178.80)	23002.80 (1656832.00)	85	31 005.30 (23 531.50)	29973.10 (1545040.00)
淀粉样蛋白相关性影像异常 水肿/渗出型	200	22 245.60 (179 45.50)	20988.9 (1792013.00)	92	26 558.40 (20 523.00)	25601.40 (1515328.00)
中枢神经系统表面铁沉积症	8	2 612.02 (1 234.80)	2 606.12 (17 856.8)	6	5 051.19 (2 172.87)	5 039.32 (2 7251.10)
大脑微出血	10	622.26 (330.47)	620.50 (5 949.01)	6	773.86 (345.03)	772.04 (4 544.32)
脑肿块效应	3	61.37 (19.74)	61.32 (177.32)	—	—	—
阿尔茨海默型痴呆	22	41.03 (26.97)	40.78 (851.68)	14	84.25 (49.80)	83.79 (1 143.27)
输液相关反应	131	38.71 (32.50)	37.31 (4 622.91)	89	64.76 (52.41)	62.54 (5 385.28)
磁共振成像异常	9	32.82 (17.05)	32.74 (276.41)	4	18.28 (6.85)	18.25 (65.21)
寒战	158	24.26 (20.68)	23.23 (3 362.03)	127	5.75 (4.81)	5.51 (472.99)
脑水肿	17	23.80 (14.77)	23.69 (368.93)	17	51.87 (32.19)	51.54 (841.60)
脑雾	11	23.19 (12.83)	23.12 (232.50)	10	25.37 (13.63)	25.27 (233.05)
腔隙性脑梗死	3	20.59 (6.63)	20.57 (55.80)	—	—	—
感到寒冷	30	18.72 (13.07)	18.57 (498.31)	24	13.61 (9.10)	13.49 (277.68)
脑血栓形成	3	18.15 (5.85)	18.13 (48.51)	—	—	—
大脑出血	32	15.54 (10.97)	15.41 (431.01)	18	13.27 (8.35)	13.18 (202.71)
意识模糊状态	102	11.20 (9.20)	10.91 (919.81)	80	14.03 (11.23)	13.62 (937.68)
输液部位渗出	4	11.15 (4.18)	11.14 (36.88)	4	22.79 (8.55)	22.76 (83.17)
硬膜下血肿	9	10.70 (5.56)	10.68 (78.93)	—	—	—
头痛	306	9.21 (8.19)	8.50 (2 043.55)	—	—	—
流感样疾病	43	8.91 (6.60)	8.82 (298.33)	—	—	—
头部不适	8	8.15 (4.07)	8.13 (50.01)	7	6.89 (3.28)	6.88 (35.17)
失禁	5	8.13 (3.38)	8.12 (31.23)	4	14.20 (5.32)	14.18 (48.98)
癫痫持续状态	5	7.84 (3.26)	7.83 (29.77)	—	—	—
脑炎	3	7.78 (2.51)	7.77 (17.69)	—	—	—
静脉通路不良	—	—	—	3	17.32 (5.58)	17.30 (46.05)
出血性卒中	—	—	—	3	11.99 (3.86)	11.97 (30.16)
反应迟缓	—	—	—	3	9.85 (3.17)	9.84 (23.82)
缺血性卒中	—	—	—	4	8.29 (3.11)	8.28 (25.61)
认知障碍	—	—	—	10	8.26 (4.44)	8.23 (63.51)
失语	—	—	—	8	7.68 (3.84)	7.66 (46.32)
定向力障碍	—	—	—	10	7.56 (4.06)	7.53 (56.68)
心率降低	—	—	—	6	7.25 (3.25)	7.23 (32.22)

—代表数据库无相关数据。
— Indicates that the database has no relevant data.

3 讨论

3.1 不良事件报告基本信息分析

在不良事件报告基础信息描述表中，2 个数据库中女性发生不良事件的比例均大于男性，患者年龄多集中在 75 岁以上，这与以往的临床研究中阿

尔茨海默病发病率女性高于男性相一致^[7]，但性别是否会对仑卡奈单抗发生不良事件产生影响仍有待研究。仑卡奈单抗是一种针对阿尔茨海默病病因的抗体药物，通过中和并清除大脑中的有毒 Aβ 聚集体减缓疾病进展。作为全球首个此类突破性靶向

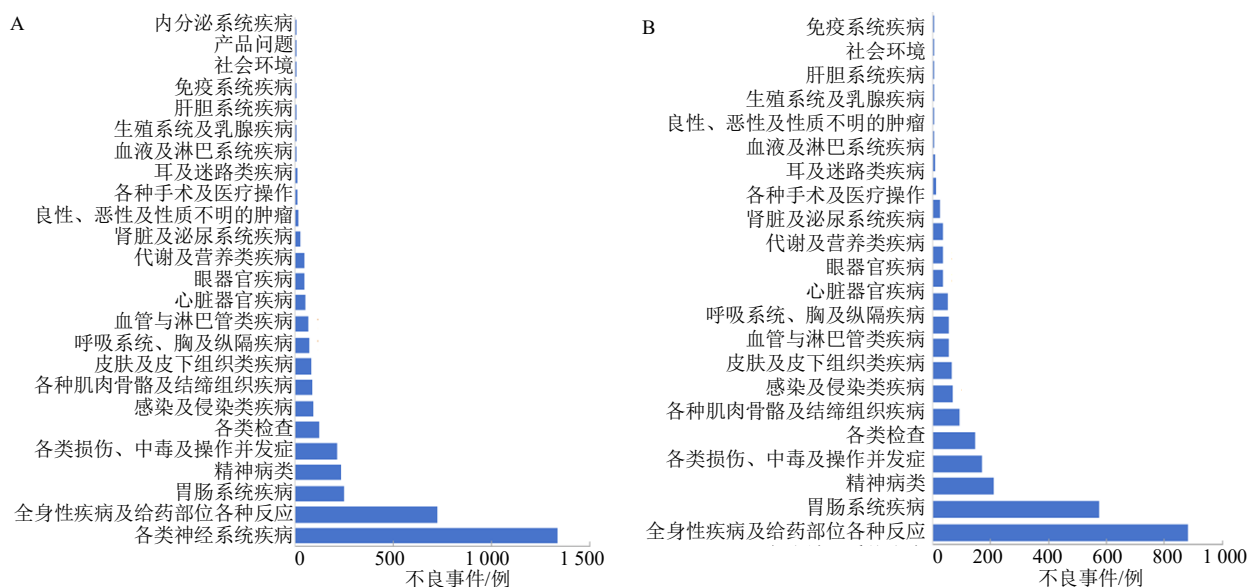


图 1 FAERS (A) 和 WHO-VigiAccess (B) 数据库中仑卡奈单抗相关不良事件报告的 SOC 分布情况

Fig. 1 SOC distribution of lencanumab related adverse event reports in FAERS (A) and WHO-VigiAccess (B) databases

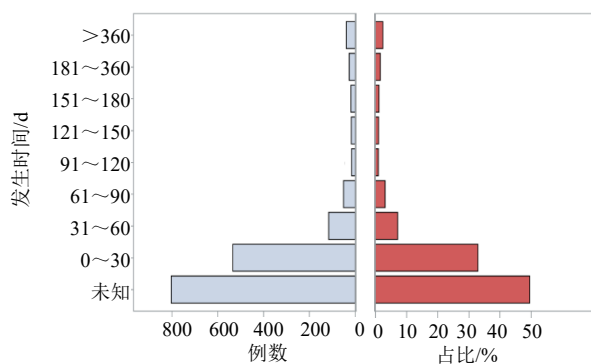


图 2 FAERS 数据库中仑卡奈单抗相关不良事件发生时间分布情况

Fig. 2 Temporal distribution of lencanumab related adverse event in FAERS database

药物, 它标志着阿尔茨海默病治疗进入了一个新的时代, 即从传统的“对症治疗”转向“对因治疗”。这种药物在上市后的 2 年内, 临床使用量逐渐增加, 显示出其在改善患者生活质量方面的潜力和重要性。研究表明, 随着年龄的增长, 脑组织的结构改变和功能降低, 可能导致认知、行为和情绪变化, 以及神经退行性疾病如阿尔茨海默病和帕金森病。本研究纳入的不良事件报告涉及老年人群占比较高, 这与老年人本身不良事件发病率较高有关^[8-9]。

在 FAERS 数据库中, 排除不准确、缺失或未知的发病时间报告后, 病例多在用药第 1 个月内发生不良事件, 发生时间的中位数为 49 d。这可能与药物的初始剂量调整和患者对药物的适应过程和个

体差异有关。随着用药时间的推移, 不良事件报告数有所下降, 但用药 1 年后又有所增加, 提示在长期用药过程中仍需持续监测不良事件的发生, 尤其是在用药初期和长期用药阶段。仑卡奈单抗相关的不良事件报告国家以美国为主, 这与该药最早于 2023 年 1 月在美国批准上市及 FAERS 数据库在美国的广泛应用有关。仑卡奈单抗于 2024 年 1 月在中国获批上市, 加之仑卡奈单抗相关不良事件发生时间的不确定性, 提示我国人群使用仑卡奈单抗时应进行充分的风险评估^[10], 并建议在临床使用该药品的整个过程中关注其不良事件, 同时积极采取对症治疗的干预措施, 减少不良事件对患者原发疾病治疗的影响。

3.2 不良事件风险信号分析

本研究基于 FAERS 和 WHO-VigiAccess 2 个数据库并同时采用 ROR 法和 PRR 法进行信号挖掘, 分别挖掘到涉及 25、23 种 SOC, 揭示仑卡奈单抗导致的不良事件可能累及全身多个系统, 提醒临床在使用仑卡奈单抗时应全面监测患者不良事件的发生情况, 并及时采取干预措施^[11]。2 个数据库中不良事件信号数及报告数比较多的包括各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、精神疾病、各类检查各类损伤中毒及操作并发症、肾脏及泌尿系统疾病等, 这与以往研究结果基本相符, 也与该药品说明书的描述较为一致。并且 2 个数据库共有 49 个相同的阳性信号, 进一步验证了本研

究方法的合理性和结果的可信度。其中, 各类神经系统疾病在信号数和报告数方面, 均位居首位, 并且远高于其他 SOC, 提示该分类下的不良事件在临床中最为常见。该 SOC 系统分类下各 PT 的信号强度由高到低排序分别为淀粉样蛋白相关性影像异常、淀粉样蛋白相关性影像异常水肿/渗出型、淀粉样蛋白相关性影像异常微出血和血铁质沉积型、中枢神经系统表面铁沉积症、大脑微出血、脑雾、脑水肿、阿尔茨海默型痴呆、蚁行感、头痛、大脑出血等, 这与对 1 795 例接受仑卡奈单抗治疗的患者进行的安全性分析, 发现输液相关反应 (26.4%)、淀粉样蛋白相关性影像异常微出血和血铁质沉积型 (17.3%)、淀粉样蛋白相关性影像异常水肿/渗出型 (12.6%) 和头痛 (11.1%) 等的结果大致吻合^[12]。另外, 淀粉样蛋白相关性影像异常水肿/渗出型的发生率较高, 可能与血管壁中淀粉样蛋白的清除和破坏以及血管重塑有关, 也可能与淀粉样蛋白清除引起的血管周围炎症有关, 还可能与清除过程中脑淀粉样蛋白血管病变的短暂增加有关^[13]。本次信号检测结果还出现了精神病类系统疾病的相关信号, 如意识模糊、定向力障碍、异常做梦和睡眠质量差等, 大部分是说明书和既往临床试验中没有出现的信号, 这些症状可能与阿尔茨海默病的疾病进展相关。目前尚不能完全排除仑卡奈单抗与这些精神病症状的关联性, 因此需要进一步监测, 提示临床需要注意此 SOC 系统的相关不良事件。

信号挖掘的方法学研究显示, ROR 和 PRR 值越大, 表明信号越强, 这意味着目标药物与不良事件之间的相关性越强, 这些强信号通常对应的是说明书中的常见不良事件。然而, 信号挖掘不仅需要关注高信号强度的术语, 更应重视那些接近阈值的弱信号, 因为它们可能揭示药物使用中未被充分认识或记录的罕见不良事件。这种细致的分析有助于更全面地理解药物的安全性, 为临床合理用药提供更准确的参考。在 FAERS 数据库中提示了脑炎的阳性信号, A β 不仅在维持血管完整性方面具有重要作用, 还被认为具有一定的先天免疫功能, 能够预防脑炎和脑膜炎的发生。然而, 靶向 A β 的治疗策略可能会破坏这种保护作用, 增加脑部出血、水肿和脑炎的风险, 这提醒临床用药时需加强关注。另外, 在 WHO-VigiAccess 数据库中提示了缺血性脑卒中的阳性信号, 这可能与仑卡奈单抗清除脑内 A β 斑块后导致的血管壁损伤有关。A β 斑块在清除

过程中可能引发血管炎症反应, 进而导致血管内皮损伤。此外, 快速将淀粉样蛋白从脑实质斑块转移到周围血管空间可能导致“排水反流”, 这些情况都可能增加血栓形成的风险, 从而引发缺血性卒中。有个案报道仑卡奈单抗用药期间发生缺血性卒中, 因符合静脉溶栓指征而接受静脉溶栓治疗, 溶栓后发生多发性脑实质出血并最终死亡^[14]。

综上所述, 本研究通过 FAERS 和 WHO-VigiAccess 2 个数据库对仑卡奈单抗相关不良事件进行了全面的分析并清晰呈现了安全信号谱。研究结果提示, 在仑卡奈单抗的治疗过程中, 不仅要密切关注淀粉样蛋白相关性影像异常等常见不良事件的发生, 更要关注感染、缺血性卒中等罕见的不良事件, 同时加强对老年女性和长期用药患者的监测。未来研究可进一步探讨仑卡奈单抗治疗的安全性和有效性, 以及不同患者群体中的差异性反应, 为临床合理用药提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Monfared A A T, Ye W C, Sardesai A, *et al.* A Path to improved alzheimer's care: Simulating long-term health outcomes of lecanemab in early alzheimer's disease from the CLARITY AD trial [J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(3): 863-881.
- [2] Lord A, Gumucio A, Englund H, *et al.* An amyloid- β protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 36(3): 425-434.
- [3] van Dyck C H, Swanson C J, Aisen P, *et al.* Lecanemab in early Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 9-21.
- [4] Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, *et al.* Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 182.
- [5] Hoy S M. Lecanemab: First approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(4): 359-365.
- [6] 叶小飞. 上市后药品不良反应信号检测方法的进展与思考 [J]. *海军军医大学学报*, 2022, 43(2): 117-122.
- [7] Li X, Feng X J, Sun X, *et al.* Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019 [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 937486.
- [8] Abdelazim K, Allam A A, Afifi B, *et al.* The efficacy and

- safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(8): 3583-3597.
- [9] 鲁西, 骆晓峰, 宋毓, 等. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展 [J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(5): 619-623.
- [10] 靳盼盼, 刘洋, 邱博, 等. 仑卡奈单抗在早期阿尔兹海默病治疗中的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(2): 207-214.
- [11] Kepp K P, Sensi S L, Johnsen K B, *et al*. The anti-amyloid monoclonal antibody lecanemab: 16 Cautionary notes [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 94(2): 497-507.
- [12] van Dyck C H, Swanson C J, Aisen P, *et al*. Lecanemab in early Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 388(1): 9-21.
- [13] Sperling R A, Jack Jr C R, Black S E, *et al*. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup [J]. *Alzheimer Dement*, 2011, 7(4): 367-385.
- [14] Solopova E, Romero-Fernandez W, Harmsen H, *et al*. Fatal iatrogenic cerebral β -amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8220.

【责任编辑 高源】