

基于 FAERS 数据库对塔奎妥单抗不良事件信号的挖掘与分析

翟 婷¹, 成 娟^{1,2,3*}

1. 兰州大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州大学第一医院 血液科, 甘肃 兰州 730000

3. 兰州大学第一医院东岗院区 血液科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 挖掘和分析塔奎妥单抗上市后的不良事件信号, 为临床安全合理用药提供参考。**方法** 利用 OpenVigil 数据平台, 收集 FAERS 数据库中塔奎妥单抗 2023 年 8 月 9 日—2025 年 8 月 30 日的的数据, 采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值法 (PRR)、贝叶斯可信传播神经网络法 (BCPNN) 和多项经验贝叶斯叶伽马泊松分布缩减法 (MGPS) 联合挖掘药物不良事件信号。**结果** 共收集塔奎妥单抗的心血管毒性报告 984 份, 上报国家以美国为主, 不良事件信号共 73 个, 共累及 25 个系统器官分类 (SOC), 累及的 SOC 主要分布在皮肤及皮下组织类疾病。发生频次最高不良事件为细胞因子释放综合征, 信号强度最高的不良事件为口腔毒性。塔奎妥单抗说明书中未记载的新的可疑不良反应包括燃瘤反应、肿瘤假性进展、共济失调等。**结论** 基于 FAERS 数据库挖掘到的塔奎妥单抗相关不良反应, 与药品说明书中提到的基本一致, 同时也存在部分新发现的可疑不良反应, 在临床用药时, 需提高警惕, 减少用药风险。

关键词: 塔奎妥单抗; 药物不良事件; 细胞因子释放综合征; 免疫效应细胞相关性神经毒性综合征; 指甲毒性; 肿瘤假性进展

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)11-2912-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.11.036

Signal mining and analysis of adverse events for talquetamab based on FAERS database

ZHAI Ting¹, CHENG Juan^{1,2,3}

1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Hematology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

3. Department of Hematology, Donggang Campus, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To mine and analyze adverse event signals associated with talquetamab post-marketing to provide references for its safe and rational clinical use. **Methods** Using the OpenVigil data platform, the data of talquetamab in the FAERS database from August 9, 2023 to August 30, 2025 were collected. The adverse drug event signals were jointly mined by using ROR, PRR, BCPNN, and MGPS. **Results** A total of 984 cardiovascular toxicity reports of talquetamab were collected, with the United States being the main reporting country. There were 73 adverse event signals, involving 25 system and organ classifications (SOCs), and the involved SOC were mainly distributed in skin and subcutaneous tissue diseases. The adverse event with the highest occurrence frequency was cytokine release syndrome, and the adverse event with the highest signal intensity was oral toxicity. New suspected adverse reactions not recorded in the instructions of talquetamab include tumor-burning reactions, pseudo-tumor progression, ataxia, etc. **Conclusion** The adverse reactions related to talquetamab mined from the FAERS database are basically consistent with those mentioned in the drug instructions. At the same time, there are also some newly discovered suspicious adverse reactions. When using the drug in clinical practice, vigilance should be heightened to reduce the risk of medication.

Key words: talquetamab; adverse drug events; cytokine release syndrome; immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; nail toxicity; tumor pseudoprogession

多发性骨髓瘤是一种单克隆性浆细胞肿瘤, 是第 2 大血液系统恶性肿瘤, 占血液系统恶性肿瘤的

10%, 5 年相对生存率为 62.4%^[1-2]。过去 10 余年中, 多发性骨髓瘤的治疗取得了重大进展, 如新一

收稿日期: 2025-09-23

作者简介: 翟 婷, 硕士, 血液病学专业。E-mail: 18215150780@163.com

*通信作者: 成 娟, 女, 主任医师, 教授, 主要从事血液系统疾病的研究。E-mail: chenggu029@163.com

代的免疫调节剂（IMiDs）、抗体－药物偶联物（ADC）、双特异性抗体（BsAbs）及嵌合抗原受体 T 细胞疗法（CAR-T）等。但由于疗效有限，难治复发的患者数量不断增加，联合用药导致药物蓄积及合并症发生，急需开拓新的靶点以改善预后^[3]。G 蛋白偶联受体 C 类 5 成员 D（GPCR5D）是治疗多发性骨髓瘤的新型靶点，可同时结合 T 细胞和 GPCR5D 的双特异性抗体^[4]。塔奎妥单抗是针对 GPCR5D 靶点的多发性骨髓瘤治疗药物，克服了传统药物疗效差、不良反应高等局限性，改善了多发性骨髓瘤患者的治疗效果^[5]。塔奎妥单抗于 2023 年 8 月 9 日获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准，并于 2023 年 8 月 22 日获得欧洲药品管理局（EMA）批准用于既往接受过至少 3 种治疗（包括 IMiDs、蛋白酶体抑制剂和抗 CD38 抗体）且在最后 1 次治疗中出现疾病进展的成年复发或难治性多发性骨髓瘤患者^[6-7]。2025 年 2 月 11 日，塔奎妥单抗正式获得国家药品监督管理局批准上市。本研究通过 FAERS 数据库对塔奎妥单抗相关不良事件进行挖掘分析，为临床安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

开放数据平台 OpenVigil 于 2015 年开发，以 FAERS 数据库为基础，收集医护人员、患者和制药企业自主上报的已上市药品或治疗性生物制品的不良事件，用于药物安全监测，涵盖不良反应发生人员性别、年龄、用药时间、用药剂量等具体信息，

分析患者预后等指标^[8]。本研究根据塔奎妥单抗在美国的上市时间，将检索时间限定在 2023 年 8 月 9 日—2025 年 8 月 30 日。以目标药物的通用名“Talquetamab”及商品名“Talvey”获取塔奎妥单抗作为首要怀疑药物（PS）的所有不良事件报告。

1.2 数据标准化

根据《监管活动医学词典》（MedDRA）中的首选术语（PT）对收集到的不良事件用语进行标准化，并根据系统器官分类（SOC）将 PT 进行分类。

1.3 数据处理

本研究采用报告比值比法（ROR）、比例报告比值法（PRR）、贝叶斯可信传播神经网络法（BCPNN）、多项经验贝斯叶伽马泊松分布缩减法（MGPS）法联合挖掘分析不良事件信号，计算均基于比例失衡四格表，见表 1。ROR 法计算简单，灵敏度高，但特异性较低；BCPNN 法相比较更复杂，有更为理想的灵敏度和特异度；PRR 法是早期对自发呈报系统进行定量分析的方法之一；MGPS 法能够有效避免假阳性结果，几种方法的计算方式及阈值见表 2^[9]。要求 4 种算法筛选均为阳性的 PT 可生

表 1 比例失衡四格表

Table 1 Fourfold table for calculation

药品	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a</i> + <i>b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c</i> + <i>d</i>
合计	<i>a</i> + <i>c</i>	<i>b</i> + <i>d</i>	<i>a</i> + <i>b</i> + <i>c</i> + <i>d</i>

表 2 ROR、PRR、BCPNN、MGPS 法计算公式及阈值

Table 2 Formulas and thresholds of ROR, PRR, BCPNN, and MGPS

方法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = ad/bc$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ ；ROR 的 95% CI 下限 > 1 ，则提示生成 1 个信号
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $SE(\ln PRR) = \sqrt{[1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)]}$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln PRR \pm 1.96\sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}}$	$a \geq 3$ 且 PRR 值 ≥ 2 ，PRR 的 95% CI 下限 ≥ 1 ，则提示生成 1 个信号
BCPNN 法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $IC025 = e \ln(IC) - 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$	$a \geq 3$ ，BCPNN 的 95% CI 下限 $IC025 > 0$ ，则提示生成 1 个信号
MGPS 法	$EBGM = a(a+b+c+d)/(a+c)/(a+b)$ $95\% \text{ CI} = e^{\ln EBG M \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	MGPS 的 95% CI 下限 > 2 ，则提示生成 1 个信号

成 1 个不良事件信号, ROR 值与不良事件信号强度正相关。此外, 为减少“适应证偏倚”(即将处方药物的适应证报告为不良事件)的影响, 本研究将与塔奎妥单抗适应证相关的 PT 从分析中删除。

2 结果

2.1 塔奎妥单抗不良事件报告的基本人群信息

将检索获得的塔奎妥单抗不良事件报告进行筛选, 筛选出塔奎妥单抗为 PS 的报告共 984 份, 不良事件 2 981 例次。报告中除缺失值外, 性别分布男性多于女性 (30.40% vs 22.90%); 年龄分布以 65~85 岁的老年人为主 (17.60%); 上报国家以美国为主 (74.30%); 不良事件的发生以 0~30 d 居多 (52.72%); 不良事件结局中以严重不良事件中的住院或住院时间延长占比最高 (20.50%), 见表 3。

表 3 塔奎妥单抗不良事件报告的基本人群信息
Table 3 Basic information of talquetamab adverse events

基本信息	分类	报告数	构成比/%
性别	女性	225	22.90
	男性	299	30.40
	未知	460	46.70
年龄/岁	<18	1	0.10
	18~64	138	14.00
	65~85	173	17.60
	>85	3	0.30
	未知	669	68.00
上报国家 (前 5 位)	美国	731	74.30
	西班牙	44	4.50
	德国	26	2.60
	英国	11	1.10
	意大利	8	0.80
结局	死亡	60	6.10
	致残	6	0.60
	住院或住院时间延长	202	20.50
	危及生命	14	1.40
上报年份	其他	702	71.30
	2023 年	158	16.10
	2024 年	444	45.10
	2025 年	382	38.80
不良反应发生时间/d	0~30	490	75.27
	31~60	65	9.98
	61~90	17	2.61
	91~120	28	4.30
	121~150	19	2.92
	151~180	10	1.54
	181~360	10	1.54
	>360	12	1.84

2.2 塔奎妥单抗不良事件累及的 SOC

本研究最终得到的塔奎妥单抗不良事件共累及 25 个 SOC, 含有阳性 PT 信号的 SOC 共 15 个, 其中皮肤及皮下组织类疾病阳性 PT 信号数及不良事件报告例数最多, 其次是各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、免疫系统疾病等, 见表 4。

2.3 塔奎妥单抗 PT 分析

纳入的 984 份不良事件报告根据 4 种算法联合挖掘, 共同检测到 73 个不良事件信号。将其按发生频次进行排序, 发生频次排名前 5 位的阳性信号为细胞因子释放综合征、味觉丧失、体质量降低、味觉倒错及皮肤剥脱, 发生频次排名前 30 位的 PT 见表 5。按照信号强度 (ROR 值) 进行排序, 信号强度排名前 5 位的阳性信号为口腔毒性、指甲毒性、指甲营养不良、无汗症及唾液分泌不足, 信号强度排名前 30 位的 PT 见表 6。其中神经毒性、骨痛、燃瘤反应、唾液改变、指甲生长异常、味觉倒错、皮肤毒性、咀嚼疾病、肿瘤假性进展、共济失调、睫毛脱落等未在说明书中提及。

3 讨论

3.1 塔奎妥单抗不良事件基本情况分析

塔奎妥单抗在我国上市时间尚短, 目前不良事件报告主要来源于美国、西班牙及德国, 这与既往研究指出多发性骨髓瘤全球高发地区主要是北美及欧洲相一致^[10]。对不良事件报告的人群分析显示, 在有性别和年龄记录的不良事件中, 男性不良事件发生例数高于女性, 年龄主要集中在>65 岁阶段, 这与多发性骨髓瘤的流行病学研究中男性较女性患病风险更高, 老年患者更易发病的结论相一致^[11], 进一步说明了本研究结果的可靠性。除此之外, 随着年龄的增长, 人的各项生理功能会逐渐衰退, 老年人常常合并有一个或多个基础疾病, 身体状况及对药物的耐受性都较差, 药物代谢率下降, 代谢产物于体内堆积等一些列原因也是导致该老年患者不良事件风险大大增加的原因。

3.2 塔奎妥单抗不良事件信号分析

3.2.1 说明书中提及的不良事件信号 塔奎妥单抗说明书中提及的不良事件信号及 SOC 大部分包含在本研究中, 常见的不良反应也基本一致, 如皮肤及皮下软组织疾病中的指甲疾病、皮肤病变、干燥病; 胃肠系统疾病中的味觉障碍、口干、舌炎; 免疫系统疾病中的细胞因子释放综合征、低丙种球

表 4 不良事件信号累及的 SOC 分类

Table 4 Results of SOC classification of adverse event signals

SOC	阳性信号		不良事件报告	
	n/个	构成比/%	例次	构成比/%
皮肤及皮下组织类疾病	19	26.03	538	18.05
各类神经系统疾病	5	6.85	481	16.14
全身性疾病及给药部位各种反应	2	2.74	321	10.77
胃肠系统疾病	20	27.40	282	9.46
免疫系统疾病	3	4.11	240	8.05
感染及侵染类疾病	3	4.11	204	6.84
各类检查	1	1.37	193	6.47
各类损伤、中毒及操作并发症	0	0.00	155	5.20
血液及淋巴系统疾病	6	8.22	104	3.49
代谢及营养类疾病	1	1.37	87	2.92
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	1.37	74	2.48
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	4	5.48	65	2.18
呼吸系统、胸及纵隔疾病	2	2.74	60	2.01
精神病类	1	1.37	44	1.48
血管与淋巴管类疾病	0	0.00	30	1.01
肾脏及泌尿系统疾病	0	0.00	24	0.81
各种手术及医疗操作	1	1.37	20	0.67
心脏器官疾病	0	0.00	15	0.50
眼器官疾病	0	0.00	14	0.47
肝胆系统疾病	0	0.00	13	0.44
耳及迷路类疾病	0	0.00	7	0.23
产品问题	4	5.48	4	0.13
社会环境	0	0.00	3	0.10
生殖系统及乳腺疾病	0	0.00	2	0.07
内分泌系统疾病	0	0.00	1	0.03

表 5 发生频次排名前 30 位的 PT

Table 5 Top 30 PTs in terms of frequency

PT	n/例	ROR	PRR	IC	EBGM
细胞因子释放综合征	208	98.17	91.39	6.47	88.72
味觉丧失	104	106.09	102.43	6.63	99.08
体质量降低	101	8.10	7.86	2.97	7.84
味觉倒错*	100	43.74	42.31	5.38	41.73
皮肤剥脱	85	19.71	19.17	4.25	19.06
口干	69	19.27	18.85	4.23	18.74
免疫效应细胞相关性神经毒性综合征	69	84.19	82.27	6.32	80.10
皮疹	59	2.80	2.77	1.47	2.77
指甲疾病	54	106.74	104.82	6.66	101.32
发热	51	3.30	3.26	1.70	3.26
脱甲	49	169.30	166.53	7.30	157.83
皮肤干燥	49	6.51	6.41	2.68	6.40
味觉障碍	48	25.47	25.07	4.64	24.87
吞咽困难	46	10.44	10.29	3.36	10.26
食欲减退	41	3.55	3.51	1.81	3.51
感染	33	4.17	4.13	2.05	4.13
血小板减少症	20	3.80	3.78	1.92	3.78
指甲折断	19	56.53	56.18	5.79	55.16
黏膜炎症	18	15.48	15.39	3.94	15.32
口腔黏膜炎	15	4.80	4.78	2.26	4.78

表 5 (续)

PT	n/例	ROR	PRR	IC	EBGM
皮肤病变	14	8.14	8.11	3.02	8.09
皮肤毒性	13	37.10	36.94	5.19	36.51
低丙种球蛋白血症	13	25.69	25.58	4.67	25.37
指甲剥离	12	126.86	126.36	6.92	121.29
口腔毒性	11	8 283.23	8 252.68	11.10	2 201.45
神经毒性*	11	11.52	11.48	3.52	11.44
骨痛*	11	4.69	4.68	2.22	4.67
指甲变色	11	67.48	67.23	6.04	65.78
指甲毒性	11	602.41	600.19	8.97	500.33
全血细胞减少症	10	3.78	3.77	1.91	3.77

*表示药物说明书中未出现过的不良反应。

*refers to adverse reactions not reported in the instructions.

表 6 信号强度排名前 30 位的 PT

Table 6 Top 30 PTs in terms of signal intensity

PT	n/例	ROR	PRR	IC	EBGM
口腔毒性	11	8 283.23	8 252.68	11.10	2 201.45
指甲毒性	11	602.41	600.19	8.97	500.33
指甲营养不良	9	311.38	310.45	8.14	281.43
无汗症	5	190.25	189.94	7.48	178.69
唾液分泌不足	5	185.55	185.25	7.45	174.53
燃瘤反应*	6	170.21	169.87	7.33	160.82
脱甲	49	169.30	166.53	7.30	157.83
指甲剥离	12	126.86	126.36	6.92	121.29
指甲起嵴	4	113.40	113.24	6.77	109.16
指甲疾病	54	106.74	104.82	6.66	101.32
味觉丧失	104	106.09	102.43	6.63	99.08
细胞因子释放综合征	208	98.17	91.39	6.47	88.72
指甲疼痛	4	85.86	85.74	6.38	83.39
免疫效应细胞相关性神经毒性综合征	69	84.19	82.27	6.32	80.10
唾液改变*	3	77.69	77.61	6.24	75.68
指甲变色	11	67.48	67.23	6.04	65.78
指甲生长异常*	3	64.37	64.31	5.98	62.98
舌部红斑	3	59.29	59.23	5.86	58.10
指甲折断	19	56.53	56.18	5.79	55.16
味觉倒错*	100	43.74	42.31	5.38	41.73
皮肤毒性*	13	37.10	36.94	5.19	36.51
咀嚼疾病*	5	32.53	32.48	5.01	32.14
肿瘤假性进展*	3	27.56	27.53	4.77	27.29
低丙种球蛋白血症	13	25.69	25.58	4.67	25.37
味觉障碍	48	25.47	25.07	4.64	24.87
舌炎	3	23.78	23.75	4.56	23.58
皮肤剥脱	85	19.71	19.17	4.25	19.06
口干	69	19.27	18.85	4.23	18.74
共济失调*	7	17.02	16.98	4.08	16.89
睫毛脱落*	3	16.69	16.67	4.05	16.59

*表示药物说明书中未出现过的不良反应。

*refers to adverse reactions not reported in the instructions.

蛋白血症。

在塔奎妥单抗不良事件报告中,发生频次最高的不良事件为细胞因子释放综合征(208 例, ROR 98.17)。细胞因子释放综合征是多发性骨髓瘤治疗过程中常见的与 BsAbs 相关的不良反应,在塔奎妥单抗的药品说明书中被列为黑框警告。当 BsAbs 与效应细胞和浆细胞上的抗原靶点同时结合时,干扰素- γ (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等细胞因子被大量释放,激活免疫细胞与非免疫细胞,导致体内大量促炎症的细胞因子水平急剧升高,表现为全身性炎症反应。既往研究结果示,接受 BsAbs 治疗的难治复发性多发性骨髓瘤患者,细胞因子释放综合征的发生率为 59%^[12]。大部分发生在递增给药方案期间^[13]。另一个值得注意的不良反应是免疫效应细胞相关神经毒性综合征,同样也被列为塔奎妥单抗说明书的黑框警告。免疫效应细胞相关神经毒性综合征上报例数和相关性均较高(69 例, ROR 84.19)。在接受剂量为 405 μg 的塔奎妥单抗治疗的患者中,约 10% 的患者报道了免疫效应细胞相关神经毒性综合征^[14]。BsAbs 诱导的神经毒性的确切发病机制仍不清楚,有研究认为,循环细胞因子可能通过激活内皮细胞和损害血脑屏障的完整性来对中枢神经系统产生直接影响^[14]。临床医师在使用塔奎妥单抗时需要免疫效应细胞相关神经毒性综合征的发生保持警觉^[15-16]。

另一个发生频次及信号强度较高的不良事件是味觉丧失(104 例, ROR 106.09),同样被检测出的还有发生频次较高的味觉倒错(104 例)、口干(69 例)、味觉障碍(48 例)及信号强度最高的口腔毒性(ROR 8 283.23)等 PT,均属于胃肠道系统疾病。在本研究中,胃肠道系统疾病是检测出阳性 PT 信号最多的 SOC。塔奎妥单抗的 I 期研究结果表示,接受不同剂量塔奎妥单抗治疗的患者,分别有 63% 和 57% 的患者报道了味觉障碍,且均为 1 级或 2 级不良反应^[14]。MonumenTAL-1 的研究结果同样也报告了味觉障碍这一不良反应,在不同队列中发生率分别为 50%、48% 及 61%^[17]。另 1 项关于日本复发难治性多发性骨髓瘤患者接受塔奎妥单抗治疗的 I 期研究中,66.7% 的患者出现味觉障碍相关不良事件,均为 1 级或 2 级不良反应,且有 40% 的患者从味觉障碍中得到了恢复^[18]。胃肠道系统疾病是抗肿瘤药常见的不良事件,主要为抗肿瘤药在发挥药效时,也会影响胃肠道细胞的增殖和分化,影响黏膜及腺体

功能。

皮肤及皮下组织类疾病不良反应也同样值得注意的,共检测出 19 个阳性 PT 信号,且不良事件报告例次最多(538 次),占比 18.05%。皮肤剥脱、皮疹、脱甲、指甲毒性等相关 PT 的出现也与既往研究结果相仿。Lida 等^[18]的研究结果示分别有 33.3%、13.3% 的患者报告了皮肤毒性和指甲毒性。在德国 1 项接受塔奎妥单抗治疗的复发难治性多发性骨髓瘤的患者队列中,27% 的患者表现出了指甲/皮肤不良反应^[19]。这些结果与 MonumenTAL-1 的研究结果均表现出一致性。有研究指出 GPRC5D 受体在缺乏味觉受体的丝状乳头、口腔驻留浆细胞、指甲角化区、毛囊和小汗腺等皮肤结构中表达,这可能是塔奎妥单抗易引起皮肤、指甲和味觉障碍等口腔毒性的不良反应的原因,但目前其确切机制尚未明确^[20]。庆幸的是,皮肤及皮下组织疾病、胃肠道不良反应大多数属于 1 级或 2 级不良反应,临床上可通过调整剂量和类固醇激素治疗来控制。

3.2.2 新发现可疑不良反应 本研究还发现多个说明书中未记载的不良事件,如燃瘤反应、肿瘤假性进展、共济失调、指甲生长异常、皮肤毒性、睫毛脱落、唾液改变、味觉倒错、咀嚼疾病在说明书中均未提到。

燃瘤反应的上报例数较少,但与塔奎妥单抗的相关性较高(6 例, ROR 170.21)。PT 层面上挖掘出的同样还有肿瘤假性进展这一术语(3 例, ROR 27.56)。这两者均指的是恶性肿瘤治疗过程中出现的炎症反应或免疫细胞浸润,临床表现出的一种免疫反应现象^[21]。既往有大量研究指出,燃瘤反应是 IMiDs(如沙利度胺和来那度胺)常见的不良反应^[22-23],在实体瘤中使用新的免疫疗法,如免疫检查点抑制剂、双特异性抗体时也可出现^[24-25]。慢性淋巴细胞白血病患者常常表现出该不良反应^[26]。此外,在晚期妇科、前列腺癌中也报告了燃瘤反应的病例^[27-28]。肿瘤细胞的 B 细胞活化、T 细胞活化和其他先天免疫效应细胞上调被认为是燃瘤反应发生的机制^[29-30]。塔奎妥单抗通过激活 CD3 阳性 T 细胞,诱导 T 细胞对 GPRC5D 阳性的多发性骨髓瘤细胞进行杀伤,引起促炎细胞因子释放,发挥抗肿瘤作用^[31]。目前塔奎妥单抗的应用过程中燃瘤反应风险仍有待临床数据来证明。

此外,累及中枢神经系统的不良反应除了免疫效应细胞相关性神经毒性综合征外,本研究还挖掘

到到共济失调这一术语。作为塔奎妥单抗的一个少见不良反应,其属于独立于免疫效应细胞相关性神经毒性综合征之外的小脑毒性^[32]。2025 年 Janakiram 等^[32]建议将小脑毒性描述为头晕-共济失调综合征,并报告了 4 例使用塔奎妥单抗后出现头晕-共济失调综合征的患者,临床表现为头晕、步态不稳、协调性不稳、躯干震颤和共济失调等。既往研究通过分析艾伦脑图谱指出,GPRC5D 在整个大脑中的表达较低,但在下橄榄核中特异性富集^[33]。下橄榄核是位于延髓深面的神经核团,将运动和感觉信号从脊髓传递到小脑,负责运动协调。塔奎妥单抗通过特异性结合 GPRC5D,破坏这一步骤,会导致接受用药患者出现共济失调等一系列临床表现。

本研究使用 FAERS 数据库挖掘并分析了塔奎妥单抗上市后的不良事件,发现塔奎妥单抗与皮肤及皮下组织类疾病、各类神经系统疾病关联性较强,与说明书较为一致。挖掘分析了被列为黑框警告的细胞因子释放综合征及免疫效应细胞相关性神经毒性综合征。此外,本研究还发现了燃瘤反应、肿瘤假性进展、共济失调等不良事件信号,对说明书中不良事件进行了补充。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cowan A J, Green D J, Kwok M, *et al.* Diagnosis and management of multiple myeloma: A review [J]. *JAMA*, 2022, 327(5): 464-477.
- [2] Malard F, Neri P, Bahlis N J, *et al.* Multiple myeloma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 27, 10(1): 45.
- [3] Rodriguez-Otero P, van de Donk N W C J, Pillarisetti K, *et al.* GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma: A narrative review [J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 24.
- [4] 龚怡如, 黄婧, 黄琳. 针对 G 蛋白偶联受体 C 类 5 成员 D 的双特异性抗体药物——塔奎妥单抗 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2025, 23(3): 28-32.
- [5] Crescioli S, Kaplon H, Chenoweth A, *et al.* Antibodies to watch in 2024 [J]. *MAbs*, 2024, 16(1): 2297450.
- [6] Gong J, Zhou J, Yuan D F, *et al.* Recommended phase II doses of talquetamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma from monumenTAL-1: Clinical pharmacology results [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 118(4): 954-966.
- [7] Chari A, van de Donk N W C J, Dholaria B, *et al.*

Talquetamab plus daratumumab for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in the TRIMM-2 study [J]. *Blood*, 2025, 22: blood.2025029360.

- [8] Böhm R, Bulin C, Waetzig V, *et al.* Pharmacovigilance-based drug repurposing: The search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(11): 4421-4431.
- [9] 李苑雅, 张艳, 沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(7): 1233-1236.
- [10] Wang S F, Xu L, Feng J N, *et al.* Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: A national population-based analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1513.
- [11] 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.
- [12] Shah D, Soper B, Shopland L. Cytokine release syndrome and cancer immunotherapies - historical challenges and promising futures [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1190379.
- [13] Soltantabar P, Sharma S, Wang D, *et al.* Impact of treatment modality and route of administration on cytokine release syndrome in relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(6): 1258-1268.
- [14] Chari A, Minnema M C, Berdeja J G, *et al.* Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(24): 2232-2244.
- [15] Mohyuddin G R, Banerjee R, Alam Z, *et al.* Rethinking mechanisms of neurotoxicity with BCMA directed therapy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 166: 103453.
- [16] Markouli M, Ullah F, Unlu S, *et al.* Toxicity profile of chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapies in multiple myeloma: Pathogenesis, prevention and management [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(7): 6330-6352.
- [17] Schinke C D, Touzeau C, Minnema M C, *et al.* Pivotal phase 2 MonumenTAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 8036.
- [18] Lida S, Sunami K, Ito S, *et al.* Phase 1 study of talquetamab, a humanized GPRC5D x CD3 bispecific antibody, in Japanese patients with relapsed/refractory MM [J]. *Int J Hematol*, 2025, 122(3): 421-433.
- [19] Frenking J H, Riedhammer C, Teipel R, *et al.* A German multicenter real-world analysis of talquetamab in 138 patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J].

- Hemasphere*, 2025, 9(4): e70114.
- [20] Chari A, Krishnan A, Rasche L, *et al.* Clinical management of patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with talquetamab [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2024, 24(10): 665-693.
- [21] Jia W X, Gao Q Q, Han A Q, *et al.* The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy [J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(4): 655-670.
- [22] Chanan-Khan A, Miller K C, Takeshita K, *et al.* Results of a phase 1 clinical trial of thalidomide in combination with fludarabine as initial therapy for patients with treatment-requiring chronic lymphocytic leukemia (CLL) [J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3348-3352.
- [23] Chanan-Khan A, Miller K C, Lawrence D, *et al.* Tumor flare reaction associated with lenalidomide treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia predicts clinical response [J]. *Cancer*, 2011, 117(10): 2127-2135.
- [24] Ibáñez-Juliá M J, Bataller L, Cabello-Murgui F J, *et al.* Clinical and radiological features of pseudoprogression in brain tumors treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Neurooncol*, 2025, 174(3): 779-788.
- [25] Salvaris R, Ong J, Gregory G P. Bispecific antibodies: A review of development, clinical efficacy and toxicity in B-cell lymphomas [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(5): 355.
- [26] Taleb B A. Tumour flare reaction in cancer treatments: A comprehensive literature review [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(9): 953-958.
- [27] Brooks B J Jr, Lippman M E. Tamoxifen flare in advanced endometrial carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 1985, 3(2): 222-223.
- [28] Fosså S D, Urnes T. Flare reaction during the initial treatment period with medroxyprogesterone acetate in patients with hormone-resistant prostatic cancer [J]. *Eur Urol*, 1986, 12(4): 257-259.
- [29] Andritsos L A, Johnson A J, Lozanski G, *et al.* Higher doses of lenalidomide are associated with unacceptable toxicity including life-threatening tumor flare in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2519-2525.
- [30] Chanan-Khan A A, Chitta K, Ersing N, *et al.* Biological effects and clinical significance of lenalidomide-induced tumour flare reaction in patients with chronic lymphocytic leukaemia: *In vivo* evidence of immune activation and antitumour response [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155(4): 457-467.
- [31] Pillarisetti K, Edavettal S, Mendonça M, *et al.* A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma [J]. *Blood*, 2020, 135(15): 1232-1243.
- [32] Janakiram M, Liu L, Goldsmith S, *et al.* GPRC5D Bispecific antibody talquetamab-induced dizziness-ataxia syndrome, clinical presentation and management- a case series [J]. *Blood Cancer J*, 2025, 15(1): 135.
- [33] Mailankody S, Devlin S M, Landa J, *et al.* GPRC5D-targeted CAR T cells for myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(13): 1196-1206.

[责任编辑 高源]