

· 个案报道 ·

达雷妥尤单抗致 3 级输注相关反应 1 例

俞苏纯, 毛亚佩, 戴菲菲 (上海市杨浦区市东医院药剂科, 上海 200438)

[关键词] 达雷妥尤单抗; 不良反应; 用药监护

[文章编号] 2097-2024(2024)02-0086-03

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202304004

1 病例资料

患者, 男, 74 岁, 患多发性骨髓瘤 4 年余。2018 年 3 月起发病至 2022 年 1 月先后进行 BDT、PADT、RCAD、IRD、PD 和 BD 方案治疗, 2022 年 1 月 11 日拟“多发性骨髓瘤 (IgAk 型) ISS 分期 III 期, DS 分期 III B 期”收治入上海市杨浦区市东医院 (本院)。体格检查: 神志清, 全身皮肤可见散在疱疹, 伴色素沉着, 下肢尤为明显, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 大小便正常, 此次病程中一般状况良好。2022-01-14 上午 10:00 给予 0.9% 氯化钠注射液 500 ml+达雷妥尤单抗 400 mg (商品名兆珂, 规格 400 mg/20 ml, 批号 LGS2G07, Janssen-Cilag International NV, Cilag AG) 静滴治疗, 床边心电图监护, 氧气吸入, 控制补液速率初始速度 (第 1 个小时) 50 ml/h 滴注, 后以 50 ml/h 逐渐增加滴注速率。用药 1.5 h 后患者突感发冷、发抖, 呼吸急促, 肢体末梢循环差。立刻停药, 更换输液皮条, 调高氧流量 5 L/min, 抬高床头, 进行心电图监护, 同时给予异丙嗪 12.5 mg 肌肉注射抗过敏。3 min 后患者症状仍未缓解, 呼吸急促, 肢体末梢循环差, 立即给予布地奈德 1 mg 雾化吸入, 喘定 0.25 g+0.9% 氯化钠注射液 10 ml 静脉推注对症处理, 同时给予地塞米松 5 mg+0.9% 氯化钠注射液 10 ml 静脉推注抗过敏。心电图监护显示: 血压 160/96 mmHg, 心率 140 次/min, 氧饱和度 (SPO₂) 81%~95%, 呼吸 36 次/min。10 min 后患者仍呼吸急促, 感胸闷, 给予连接常规输液, 0.9% 氯化钠注射液 100 ml+甲强龙 80 mg 缓慢泵入维持, 双腔鼻导管吸氧, 氧流量: 8 L/min。15 min 后患者逐渐好转, 呼吸平稳, 血氧饱和度 (SPO₂) 升至 98%~100%, 血压恢复至 130/70 mmHg, 心率 101 次/min, 呼吸 25 次/min (图 1)。综合分析考虑后为 3 级输注相关反应

(IRRs), 1 h 后重新开始使用达雷妥尤单抗, 密切监测患者情况, 控制补液速率初始速度 (第 1 个小时) 50 ml/h 滴注, 后以 5 ml/h 缓慢增加滴注速率, 最终速率控制在 75 ml/h。后继续使用达雷妥尤单抗 1.2 g/qw×5 次并联合激素抗肿瘤, 期间补液速度最快 120 ml/h, 患者未再次出现输注反应。2022-11-09 患者因病情恶化再次入本院治疗, 伴有带状疱疹再激活。重启化疗方案期间, 患者于 2022-11-10 下午 14:30 予 0.9% 氯化钠注射液 500 ml+达雷妥尤单抗 400 mg 静滴治疗, 床边心电图监护, 氧气吸入, 控制补液速率初始速度 (第 1 个小时) 50 ml/h 滴注, 后以 10 ml/h 逐渐增加滴注速率。用药 1.25 h 后患者突感发冷、发抖, 呼吸急促。立刻停药, 更换输液皮条, 调高氧流量 5 L/min, 抬高床头, 进行心电图监护。心电图监护显示: 血压 158/74 mmHg, 心率 95 次/min, SPO₂ 95%, 呼吸 24 次/min。给予连接常规输液, 0.9% 氯化钠注射液 100 ml+甲强龙 80 mg 缓慢泵入维持, 双腔鼻导管吸氧, 氧流量: 8 L/min。15 min 后患者逐渐好转, 呼吸平稳, SPO₂ 升至 98%~100%, 血压恢复至 138/75 mmHg, 心率 78 次/min, 呼吸 20 次/min (图 2)。综合分析考虑后为 2 级 IRRs, 15 min 后重新开始使用达雷妥尤单抗, 密切监测患者情况, 控制补液速率初始速度 (第 1 个小时) 30 ml/h 滴注, 后以 10 ml/h 缓慢增加滴注速率, 最终速率控制在 120 ml/h。该患者此前无药物、食物过敏史, 但曾多次多方案化疗, 身体状况尚可, 使用靶向药物期间适当减少剂量治疗。且根据指南进行相关预处理, 于化疗前 1 h 予静脉注射 100 mg 甲泼尼龙琥珀酸钠降低药品不良反应 (ADRs) 的发生; 口服 0.3 g 布洛芬缓释胶囊防止发热; 口服 20 mg 盐酸西替利嗪片预防过敏降低 IRRs 风险。化疗后 2 d 每日口服 25 mg 醋酸泼尼松片降低迟发性 IRRs 的风险。还有水化碱化、预防呕吐、保护粘膜、保肝保肾, 利尿减轻心脏负荷等功能; 监测血压及生命体征。

[作者简介] 俞苏纯, 本科, 主管药师, 研究方向: 肿瘤专科临床药师, 肿瘤规范化治疗, Email: 670740820@qq.com

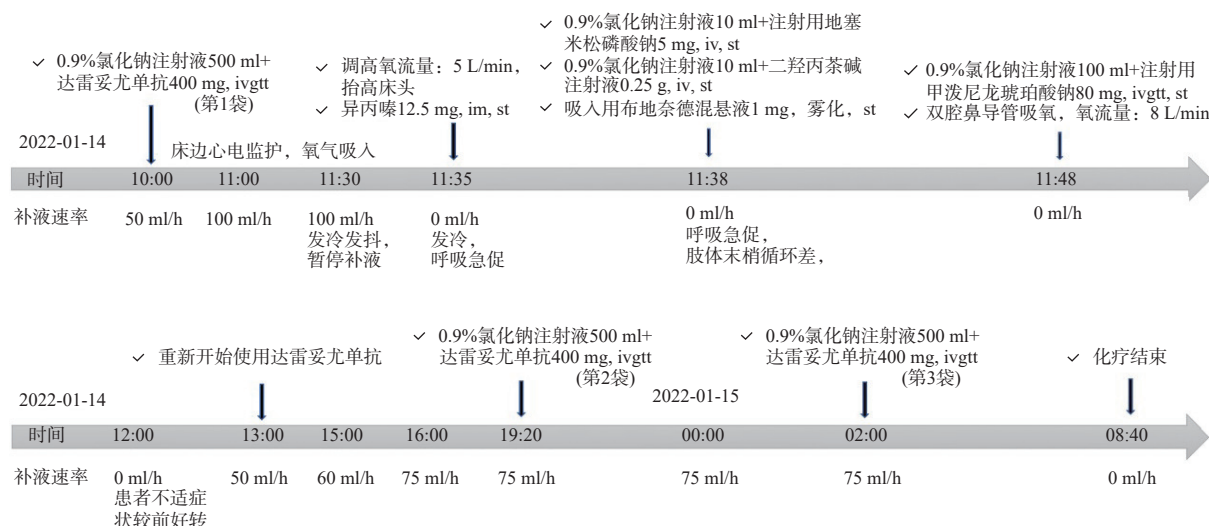


图1 患者发生输注反应及救治过程

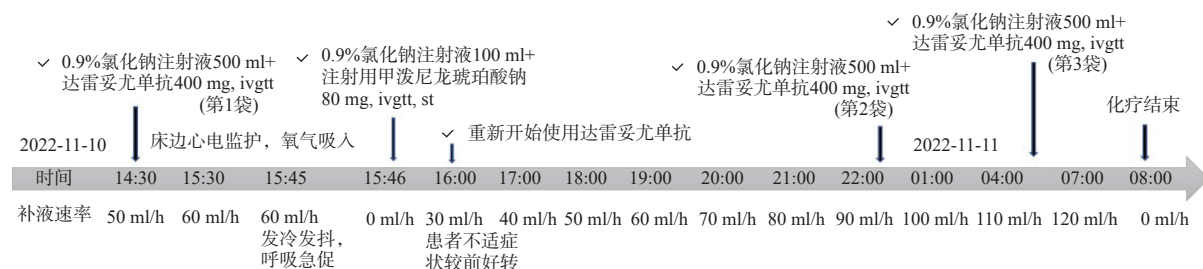


图2 患者发生第2次输注反应及救治过程

2 分析和讨论

达雷妥尤单抗是全球首个获批的靶向药物(anti-CD38),其适应证为:①单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者,患者既往接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展。②与来那度胺和地塞米松联合使用或与硼替佐米和地塞米松联合使用治疗既往至少接受过一线治疗的多发性骨髓瘤成年患者。③与来那度胺和地塞米松联合用药或与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合用药治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤成年患者^[1]。它的获批使多发性骨髓瘤(MM)治疗迈入免疫治疗时代,其具有直接作用于骨髓瘤细胞使其死亡、激活免疫间接辅助杀死骨髓瘤细胞的双重机制。它是一种人源化、抗CD38Ig1的单克隆抗体,以高亲和力的方式,特异性识别在MM恶性浆细胞上高表达的CD38,并与之结合,通过补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用和抗体依赖性细胞吞噬作用,以及Fcγ受体等多种免疫相关机制诱导肿瘤细胞凋亡^[2-4]。

根据说明书及相关指导原则,达雷妥尤单抗最

常见的ADRs为IRRs^[1]。本例患者首次用药1.5 h后出现3级IRRs,立即停药,对症处理,后逐渐好转,症状消失,前后持续30 min。此次治疗为该患者首次使用达雷妥尤单抗注射液,静脉滴注过程中未与其他药物配伍,且使用过程预处理、剂量调整,以及滴速均按照相关说明书以及实际情况调整。根据患者过敏史,排除预处理相关药物过敏,故排除其他药物所致。本院同期其他患者应用同一批号的达雷妥尤单抗注射液后未出现类似反应,因此排除药物的质量问题。从该患者发生ADRs的时间及症状,以及结合相关指南说明书上分析,怀疑为达雷妥尤单抗注射液导致的速发型过敏反应。第一个化疗周期结束后,时隔8个月该患者再次启用该化疗方案,首次用药1.25 h后再次发生2级IRRs,立即停药,予对症处理,15 min后症状消失,ADRs发生快,消失也快。分析该患者两次发生达雷妥尤单抗注射液过敏反应的原因可能有以下几方面:①肿瘤晚期患者本身免疫功能较差,对药物引起的ADRs敏感性较高。该患者为晚期多发性骨髓瘤患者,身体状况一般,年龄较大,病程较长,免疫功能相对较差,心脏和肝肾功能均较差,对此类药物相关ADRs敏感性相对更高。②IRRs是达

雷妥尤单抗最常见的 ADRs, 主要表现为鼻塞、咳嗽、咽喉部刺激感、寒战、恶心和呕吐, 严重的 IRRs 表现为支气管痉挛、呼吸困难、喉头水肿、肺水肿和高血压, 且一般 IRRs 多仅发生在初次使用达雷妥尤单抗期间。结合该患者综合情况考虑, 其自身免疫功能较差, 第一次用药 1.5 h 发生 3 级 IRRs, 时隔 8 个月再次使用该药时亦发生带状疱疹再激活状况, 同时亦有相对概率发生较轻微的 1~2 级 IRRs。③由于相关药物采购影响, 本院同期无说明书和指南指定的退热剂对乙酰氨基酚, 故输注前用布洛芬缓释胶囊替代。对乙酰氨基酚口服后吸收迅速而完全, 0.5~2 h 达血药峰浓度, 而布洛芬常释制剂达峰时间为 1.2~2.1 h, 且缓释制剂达峰时间更长, 亦有可能增加发生 IRRs 的风险。

目前本院在用的达雷妥尤单抗注射液剂型为静脉输液剂型, 第一次用药时 0.9% 氯化钠注射液 1000 ml 稀释, 仅在前次给药后无输液反应的情况下, 后续才可使用 500 ml 稀释体积。按患者体质量 16 mg/kg 计算用药量, 由医务人员在配有复苏设备的条件下静脉给药。稀释后的溶液应在 15 h 内(包括输注时间)输注。如不能立即使用, 可以在给药前经稀释后溶液在 2~8℃ 下避光保存不超过 24 h, 禁止冷冻。根据本例患者情况警示临床医师, 临床用药需注意以下几点: ①输注前 1~3 h 合并使用皮质激素、抗组胺药、退热剂(对乙酰氨基酚)以降低发生 IRRs 的风险, 可合并使用孟鲁司特钠预防气管痉挛。②严格控制滴速, 以更好降低 IRRs 发生风险。③密切监控, 出现任何等级的 IRRs, 立即中断本药输注, 对症处理。如发生 1~2 级 IRRs, 待症状消退后方可重新输注, 控制滴速不可大于发生时输注速度的一半, 如未再发生, 可递增输注速度。如发生 3 级 IRRs 时, 处理方式开始同 1~2 级; 如 3 次发生 ≥3 级症状, 永久终止本品治疗; 如发生 4 级 IRRs, 则立即并永久终止本品治疗^[5-6]。

④建议加强用药监护, 密切观察和询问患者有无异常反应, 尤其是开始滴注的 1.5 h 内, 一旦发现异常, 要立即停药, 积极采取救治措施。同时, 纵观病史, 该患者同期有肺部感染情况, 应考虑配合使用包括短效和长效支气管扩张剂以及吸入性皮质类固醇在内的药物。同时, 对于前 4 次输注后, 若患者曾发生 3 级 IRRs, 则在继续使用前予对乙酰氨基酚、法莫替丁和苯海拉明进行预处理^[7]。此外, 应考虑使用抗病毒预防性治疗以预防带状疱疹病毒再激活。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022 年版)的通知国卫办医函(2022)465 号 [EB/OL]. [2022-12-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [2] DARZALEX (Daratumumab) shows overall survival benefit and continued improvement in progression-free survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for transplant[EB/OL]. [2019-12-09]. <https://www.jnj.com/darzumab-shows-overall-survival-benefit-and-continued-improvement-in-progression-free-survival-in-patients-with-newly-diagnosed-multiple-myeloma-who-are-ineligible-for-transplant>.
- [3] 贾亚静, 刘辉, 王立茹, 等. 达雷妥尤单抗在复发难治性多发性骨髓瘤的应用 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 347-352.
- [4] 路瑾. 达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤研究进展 [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(3): 260-264.
- [5] 赵莹, 王丽, 杨便红. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性多发性骨髓瘤不良反应分析与护理 [J]. 中国病案, 2021, 22(9): 104-107.
- [6] 田园, 朱美仙, 林圆圆, 等. 复发和难治性多发性骨髓瘤患者行达雷妥尤单抗单药治疗的护理 [J]. 护理与康复, 2021, 20(6): 93-96.
- [7] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3): 230-241.

[收稿日期] 2023-04-04 [修回日期] 2023-10-04

[本文编辑] 李睿旻