

利妥昔单抗（汉利康）治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤致输液相关不良反应 1 例

周永静 范廷婷 范 钰*

江苏大学附属人民医院肿瘤中心 江苏 镇江 212002

【摘 要】: 目的: 评估汉利康输液安全性, 为其实际临床应用提供参考。方法: 观察一例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者, 在输注汉利康时出现不良反应, 积极采取应对措施。结果: 症状缓解, 充分预处理后, 再次输注, 未出现相关不良反应。结论: 汉利康与美罗华具有类似的结构, 一致的适应症, 使用方法可以参照美罗华。

【关键词】: 汉利康; 生物类似物; 输液相关不良反应

Rituximab (Hanlikang) in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma caused infusion-related adverse reactions in 1 case

Yongjing Zhou, Tingting Fan, Yu Fan

(Cancer Center, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212002, Jiangsu, China)

[Abstract]: Objective: To evaluate the safety of Hanlikang infusion and provide reference for its practical clinical application. Methods: A patient with diffuse large B-cell lymphoma was observed to have adverse reactions during infusion of Hanlikang, and actively took countermeasures. Results: Symptoms were relieved, and after adequate pretreatment, re-infusion, no related adverse reactions occurred. Conclusion: Hanlikang and rituxinova have similar structures and consistent indications, and the use method can refer to rituma.

[keywords]: Hanlikang; bioanalogs; Infusion-related adverse effects

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是恶性淋巴瘤 REAL 分类和 WHO 分类中最常见的非霍奇金淋巴瘤类型。DLBCL 可以原发于任何结外组织器官, 临床主要表现为迅速增大的肿物, 1/3 患者出现盗汗, 发热, 体重下降等 B 症状。是侵袭性淋巴瘤的代表, 表达 B 细胞抗原, 如 CD19, CD20, CD22, CD79a。主要治疗方式包括化疗和生物靶向治疗等。多项大型随机对照研究证明, 在 CHOP 方案基础上加用利妥昔单抗联合可以进一步提高疗效, R-CHOP 方案已成为侵袭性淋巴瘤治疗的新标准^[1]。利妥昔单抗 (美罗华) 价格一直居高不下, 患者难以承担其医疗费用。全球范围内, 研制成本较低的利妥昔单抗生物类似物迅速立项且成果显著, 多国相应药品陆续在欧美地区获批上市。2019 年 2 月 25 日, 复宏汉霖宣布旗下首款产品——首个自主研发的利妥昔单抗生物类似药汉利康 (HLX01) 已获批原研利妥昔单抗在中国的所有适应症^[2]。汉利康较美罗华具有疗效相同而价格较低的优势, 汉利康取代美罗华用于临床治疗在不断增加, 其所致的药品不良反应也引起人们的关注。本科室曾发生 1 例因输注汉利康所致不良反应患者, 经及时、合理的治疗、护理, 使患者症状很快得到缓解, 顺利完成治疗。

1 临床资料

患者, 女, 68 岁, 体表面积 1.4m², ECOG 评分 3 分, 因发现颈部包块进行性增大伴反复发热 1 月余入院, 2021-05-28 右腋窝淋巴结穿刺病理示: 可符合弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (生发中心外), 于 2021-06-04 予环磷酰胺 + 长

春地辛 + 泼尼松化疗 1 周期后, 全身情况较前稍缓解, 体温下降至正常, 完善相关检查, 无严重化疗禁忌症, 与患者及其家属充分沟通后, 2021-07-30 予利妥昔单抗 (汉利康) 500mg + 环磷酰胺 0.6 + 长春地辛 2mg + 泼尼松化疗 50mgd1-5 方案行全身治疗, 当日早餐后半小时口服泼尼松 50mg, 用药前 30 分钟昂丹司琼 8mg 静脉滴注, 15 分钟异丙嗪注射液 25mg 肌注, 西米替丁 0.4 静脉滴注, 生理盐水冲管, 监测生命体征无异常后, 于 10:36 予生理盐水 500ml + 汉利康 500mg 以 30 滴 / 分始静脉滴注, 患者在静滴汉利康约 2min 左右, 出现恶心, 呕吐, 为胃内容物, 约 60ml, 伴寒颤, 立即停汉利康, 换输液器, 予生理盐水静滴, 症状无缓解, 并出现胸闷、心悸, 监测生命体征: 心率 124 次 / 分, 血压 119/68mmHg, 氧饱和度 95%, 查体未及特殊, 向患者及家属充分解释, 心理护理, 予吸氧, 地塞米松注射液 5mg 静推, 仍无明显缓解, 予氯化可的松琥珀酸钠 200mg 静滴后, 心悸, 胸闷渐缓解, 体温渐上升, 最高达 40.2℃, 予物理降温后, 体温渐下降, 心率 99 次 / 分, 血压 106/55mmHg, 氧饱和度 98%, 予维持输液, 患者家属考虑药物较贵, 经充分沟通, 监测生命体征平稳, 予异丙嗪注射液 25mg 肌注, 地塞米松注射液 5mg 静推, 15 分钟后, 15:40, 原汉利康液予 15 滴 / 分滴速开始缓慢滴注, 密切观察, 10 分钟后无不适, 按规定调整滴速, 至其余药物输注结束, 未再出现不良反应。后多周期治疗中, 均未出现不良反应。

2 讨论

2.1 治疗前详细询问患者药物, 食物等过敏史, 科学讲解治疗的必要性和可能发生的不良反应, 签署知情同意书。加强患者及家属心理护理, 鼓励患者家属陪伴, 消除治疗恐惧, 介绍化疗成功的案例, 增强信心。

2.2 医护人员加强急救相关知识培训, 严格按照说明书用药。用药前预防使用解热镇痛药和抗组胺药, 还应该预先使用糖皮质激素, 特别是所使用的治疗方案不包括皮质激素时。对首次使用的病人采取先行等浓度、小剂量分次配置的方法。按推荐剂量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 计算, 稀释到利妥昔单抗浓度为 $1\text{mg}/\text{ml}$, 起始输液时, 滴速为 $50\text{mg}/\text{h}$, 无特殊不适, 60 分钟后, 可每 30 分钟增加 $50\text{mg}/\text{h}$, 直至最大速度 $400\text{mg}/\text{h}$ 。出现严重反应患者, 特别是支气管痉挛, 严重呼吸困难, 低氧血症, 低血压等应立即停药, 并予吸氧, 抗过敏, 升压等积极治疗。所有症状消失和实验室检查恢复正常后才能继续滴注, 此时滴速不能超过原滴速的一半。如再次发生严重不良反应, 考虑停药。

2.3 每个疗程于化疗第一天单独使用, 均安排在本组医师在岗在位时执行医嘱。药物稀释后通过独立的不与其他药物混用的输液管静脉滴注, 选用精密过滤、化疗专用的避光输液器, 输液前后予相应溶剂冲管。备好吸氧装置, 监测、监护设备, 抗过敏药、升压药等急救物品及药品。在开始输液至少 15 分钟内, 护士应坚守在患者床边, 严密观察, 监测生命体征, 主动与患者沟通, 询问患者有无不适, 必要时开通双通道静脉输液, 以便及时发现、处理相关不良反应。沉着, 冷静处理各种情况, 做好交接班。

2.4 利妥昔单抗是人鼠嵌合型 CD20 单抗, 95% 以上的 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤瘤细胞表达 CD20。利妥昔单抗与 B 细胞上的 CD20 抗原结合后, 启动介导 B 细胞溶解的免疫反应, 并能抑制其增殖、诱导凋亡和提高 B 细胞肿瘤对化疗药物的敏感性^[3]。据报道, 约 12% 的患者在首次使用利妥昔单抗时, 出现严重输注相关不良反应, 如变态反应, 寒战, 发热, 低血压, 支气管痉挛, 低氧血症, 心律失常等, 可能与利妥昔单抗剂量、浓度、滴速有关。通常只限于输注期间, 以发生在静滴的 30 分钟到 2 小时内较多, 可以予

抗组胺药和类固醇类药物预防和治疗^[4]。其中过敏反应是最严重的不良反应。利妥昔单抗辅料中有枸橼酸钠、聚山梨醇酯 80、氯化钠和注射用水, 聚山梨醇酯 80 有过敏样类似物, 可激发机体过敏机制^[5]。

3 小结

汉利康与美罗华具有类似的结构, 一致的适应症, 临床运用逐渐增加, 不良反应报道相对较少, 使用方法参照美罗华。化疗前充分评估, 做好患者的健康教育和心理护理。选择专用输液器, 严格按照说明书预防用药, 按规定药物浓度, 溶剂, 预先等浓度慢速给药, 渐加速。做好监护及急救物品、药品准备, 密切监测, 及时处理不良反应。协助患者顺利完成治疗, 确保医疗安全, 充分总结临床经验, 促进民族企业发展, 为更多的患者服务。

参考文献:

- [1] 孙燕. 临床肿瘤学高级教程第 1 版 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2021: 787.
- [2] 复星医药十年磨一剑! 首个国产生物类似药正式获批 [J]. 上海医药, 2019, 40(5): 38.
- [3] Manchces, Lui G, Chapcrot, et al. Invitro mechanism of action of rituximab on primary non — Hodgkin's lymphomas [J]. Blood, 2003, 101(3): 949 — 954.
- [4] 程军, 韩一萱, 汪龙, 等. 54 例新型抗肿瘤药物不良反应报告分析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 280.
- [5] 李振虎, 王化龙, 刘艳庭, 等. 聚山梨酯 80 诱发类过敏反应机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(23): 2664.
- 【基金项目】江苏省科技项目 (编号: BE2015666); 江苏省创新团队领军人才基金 (编号: QN R C2016446)
- 【作者简介】周永静 (1978 —), 女, 江苏镇江人, 副主任医师, 硕士研究生, 硕士研究生导师。主要从事肿瘤内科治疗, 附属学校诊断学, 肿瘤学等教学工作。
- 【通讯作者】范钰 (1977 —), 男, 江苏镇江人, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事恶性肿瘤的基础与临床研究。