

临床药师对1例高危神经母细胞瘤患儿使用达妥昔单抗 β 的药学监护

于丽婷¹, 王 卓², 高怡瑾², 张顺国¹, 贺影忠³

1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心药剂科 (上海 200127)
2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤科 (上海 200127)
3. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心神经内科 (上海 200127)

【摘要】 本研究报道临床药师对1例高危神经母细胞瘤患儿使用达妥昔单抗 β 进行药学监护, 探讨临床药师在新的靶向药物治疗中发挥的作用。患儿在使用达妥昔单抗 β 过程中先后出现了疼痛、反复高热(热峰40℃)、毛细血管渗漏综合征(眼睑浮肿、血压降低)、腹泻、低血钾(2.74 mmol·L⁻¹)、呕吐等不良反应, 临床医师给予止痛、退热、抗感染、利尿、止泻、补钾、止吐等对症治疗, 临床药师对达妥昔单抗 β 、止痛药(吗啡、加巴喷丁)、抗菌药(头孢哌酮舒巴坦、伏立康唑)、止吐药(帕洛诺司琼)等药物的用法用量及剂量调整提出建议并被临床采纳, 提高了患儿用药的有效性和安全性。

【关键词】 神经母细胞瘤; 达妥昔单抗 β ; 药品不良反应; 疼痛; 药学监护

Pharmaceutical care of a child with high-risk neuroblastoma using dinutuximab beta by clinical pharmacists

Li-Ting YU¹, Zhuo WANG², Yi-Jin GAO², Shun-Guo ZHANG¹, Ying-Zhong HE³

1. Department of Pharmacy, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China
2. Department of Hematology and Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China
3. Department of Neurology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Ying-Zhong HE, Email: heyingszhong@scmc.com.cn

【Abstract】 Clinical pharmacists performed pharmaceutical care for a child with high-risk neuroblastoma who was treated with dinutuximab beta to explore the role of clinical pharmacists in new targeted drug therapy. Adverse reactions such as pain, repeated high fever (heat peak 40℃), capillary leakage syndrome (eyelid edema, reduced blood pressure), diarrhea, hypokalemia (2.74 mmol·L⁻¹), vomiting occurred successively during the use of dinutuximab beta. The clinician gave the patient symptomatic treatments such as analgesic, antipyretic, anti-infection, diuretic, antidiarrhea, potassium supplement and antiemesis, etc. The clinical pharmacist put forward suggestions on the usage, dosage and dose adjustment of dinutuximab beta, analgesic drug (morphine, gabapentin), antibiotics (cefoperazone sulbactam,

voriconazole), antiemesis drug (palonosetron) and other drugs, which were adopted by the clinic. The effectiveness and safety of medication for children were improved.

【Keywords】 Neuroblastoma; Dinutuximab beta; Adverse drug reaction; Pain; Pharmaceutical care

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是一种起源于胚胎神经系统的儿童癌症, 中国儿童 NB 发病率约为 10.1/100 万^[1]。国际 NB 危险度分级协作组根据发病年龄、组织学类型、染色体倍性等多个预后影响因素, 将 NB 分为极低危、低危、中危和高危 4 组^[2]。低危 NB 患者 5 年总体生存率可达到 85% 以上^[3], 但高危患者长期存活率仍不足 50%^[4]。(欧洲) 国际儿童肿瘤神经母细胞瘤协作组提出了针对高危 NB 患者的新治疗方案, 即在诱导治疗 + 巩固治疗后, 加用针对双唾液酸神经节苷脂 (double sialic acid ganglioside 2, GD2) 的免疫治疗, 以提高高危 NB 的治愈率^[5]。达妥昔单抗 β (dinutuximab beta) 是一种抗 GD2 免疫治疗药物, 于 2021 年 8 月在我国获得上市许可, 可与 NB 细胞膜表面过表达的 GD2 特定靶点结合, 触发抗体依赖性细胞毒性作用和补体依赖的细胞毒性效应, 通过双重免疫机制而发挥抗肿瘤作用^[6]。但是达妥昔单抗 β 较高的不良反应发生率 (发热 88%, 疼痛 77%, 超敏反应 63%, 呕吐 57%, 腹泻 51%, 毛细血管渗漏综合征 40%, 低血压 39%)^[5] 限制了其临床应用。本文报道 1 例高危 NB 患儿使用达妥昔单抗 β 的过程, 系该药在中国上市后 (除保税区外) 的首例使用, 通过分析病例的用药过程与药学监护, 回顾相关文献进行用药分析, 以提高临床对高危 NB 及其治疗药物的认识, 探讨临床药师在新的靶向药物治疗中发挥的作用。本研究已取得了患儿家长的知情同意。

1 病例资料

患儿, 女, 3 岁, 体重 15 kg, 体表面积 0.66 m²; 2021 年 5 月因“反复发热、腰背部疼痛 1 月余”, 就诊于四川省某三甲医院, 腹部影像学提示左侧肾上腺占位, 遂就诊于上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心普外科。2021 年 5 月 31 日全麻下行腹膜后病损切除术, 术后病理确诊 NB。因患儿年龄 > 18 个月, 有骨髓受累, N-myc 基因 1 倍, 属于 IV 期高危组。

2021 年 6 月 3 日—11 月 16 日分别给予环磷酰胺 + 托泊替康、顺铂 + 依托泊苷、环磷酰胺 + 托泊替康 + 长春新碱等方案化疗, 7 月 15 日行干细胞采集, 11 月 15 日正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 提示阴性。2022 年 1 月 13 日骨髓微小残留病 (MRD) 阴性。1 月 16 日为入院行 GD2 单抗 (达妥昔单抗 β) 靶向治疗收入血液肿瘤科。入院体检: T 37 °C, P 100 次/min, R 22 次/min, BP 88/50 mmHg; 辅助检查: WBC $4.93 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $2.50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Hb 109 g $\cdot L^{-1}$, Plt $240 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 白蛋白 38.7 g $\cdot L^{-1}$, 电解质、肝肾功能均正常。

为预防达妥昔单抗 β 的严重不良反应, 1 月 18 日给予孟鲁司特钠颗粒 4 mg, qn 预防支气管痉挛, 2% 布洛芬混悬液 4.5 mL, q6h 预防发热、疼痛, 吗啡注射液 30 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ 微泵维持预防疼痛, 加巴喷丁胶囊 150 mg, qd 预防疼痛, 0.2% 苯海拉明口服溶液 3.9 mL, tid 预防过敏, 人粒细胞刺激因子注射液 (GM-CSF) 150 μg 预防粒细胞减少。

1 月 19 日患儿排除禁忌后开始行达妥昔单抗 β (Rentschler Biopharma SE, 批号: 1057048A) 66 mg (分 10 d 输注, 每天输注 6.6 mg, 输液速度 5~8 mL $\cdot h^{-1}$) 免疫治疗。治疗开始后患儿出现下肢疼痛, 上调吗啡剂量至 40 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ 后好转; 患儿反复高热, 峰值 40 °C, 无咳嗽, 无呕吐、腹泻, 胃纳稍差, 尿量减少, 加用对乙酰氨基酚 (3.2% 泰诺林溶液) 3 mL, 必要时给予 (prn) 退热处理, 加用呋塞米 10 mg, st 利尿。

1 月 20 日患儿无疼痛, 眼睑稍浮肿, 考虑毛细血管渗漏综合征 (capillary leak syndrome, CLS), 监测血压偏低, 予暂停达妥昔单抗 β 注射液, 补充人血白蛋白及呋塞米利尿, 患儿浮肿好转后继续输注达妥昔单抗 β 。患儿反复发热, 考虑与达妥昔单抗 β 注射液相关, 但不排除感染。血常规: WBC $9.48 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $7.73 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, L $0.94 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Plt $172 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, C-反应蛋白 (CRP) 64.8 mg $\cdot L^{-1}$ 。予头孢他啶 0.75 g, q8h

抗感染。治疗期间每天监测患儿的血清白蛋白, 1月21日降至 $34.7\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 予以静脉补充人血白蛋白。患儿出量小于入量, 予呋塞米利尿。1月22日患儿未诉下肢疼痛, 出现呕吐伴剑突下不适, 体温好转, 无咳嗽, 无明显呼吸困难, 无腹泻, 尿量减少, BP 98/62 mmHg。予帕洛诺司琼 $320\text{ }\mu\text{g}$, 隔天1次(qod)止吐, 奥美拉唑 12 mg , qd护胃治疗。

1月23日患儿仍高热, CRP $83.9\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 考虑感染控制不佳, 调整为头孢哌酮舒巴坦 1 g , q8h抗感染, 加用伏立康唑预防真菌感染。患儿未诉下肢疼痛, 下调吗啡剂量至 $30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; 白蛋白 $32.8\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 继续补充人血白蛋白。1月24日患儿复查白蛋白稍低, 查体见眼睑、下肢稍浮肿, 继续补充人血白蛋白; 患儿无疼痛, 下调吗啡剂量 $20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; 无发热, 呼吸顺畅, 精神好, 上调达妥昔单抗 β 输注速度至 $12\sim 15\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$; 血钾 $2.74\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 偏低, 给予氯化钾片 0.5 g , po, bid。患儿出现腹泻, 给予消旋卡多曲+蒙脱石散+口服补液盐止泻治疗。

1月26日患儿体温较前好转, 停头孢哌酮舒巴坦、伏立康唑; 继续达妥昔单抗 β 治疗。白蛋白 $38\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 较前好转, 停用入血白蛋白。1月29日患儿一般情况可, 停用布洛芬及苯海拉明, 停心电图监测, 达妥昔单抗 β 单抗治疗结束。1月30日患儿一般情况良好, 予出院, 出院带药: 卡多曲颗粒 30 mg , po, tid; 复方磺胺甲噁唑片 240 mg , po, bid。

2 讨论

本病例为高危NB患儿, 行达妥昔单抗 β 治疗后出现发热、过敏、疼痛、感染、腹泻、呕吐等不良反应。为预防不良反应发生, 说明书要求达妥昔单抗 β 用药前及用药期间预防性使用镇痛药物、抗过敏药物、退热药物等。临床药师药学监护的重点是根据患儿的多种疾病和合并用药提出合理建议, 监护药物的用法用量、疗程及用药过程中的注意事项等。

2.1 免疫治疗药物监护及剂量换算

患儿诊断为高危NB, 属于复发难治患者经过适当治疗措施后达到完全缓解, 符合达妥昔单抗 β 的适应证, 按照说明书推荐剂量应为 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, 根据患儿的体表面积计算给药剂量正确。达妥昔单抗 β 有长期输注和短期输注两

种方法, 疗效相当, 但是长期输注不良反应明显降低^[5], 因此临床药师建议选择分10d长期输注的方法。达妥昔单抗 β 的规格为 20 mg/支 , 价格较为昂贵, 临床药师建议将1支达妥昔单抗 β 平均分到3袋溶媒(溶媒配比: 0.9%氯化钠注射液 $237.5\text{ mL}+20\%$ 人血白蛋白 12.5 mL)中, 每袋含达妥昔单抗 β 6.6 mg , 输注速率 $5\sim 8\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$, 每天输注1袋。由于无法购买到能长期保存达妥昔单抗 β 的输液器, 因此利用现有的0.9%氯化钠注射液输液袋, 药物冲配好后除了1袋立即输注, 另外2袋溶液暂时存放于药物专用的 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中, 需要时取出使用(根据说明书可冰箱保存5d)。用完1支达妥昔单抗 β (3d)后再继续冲配下1支, 直至疗程结束。

2.2 止痛药物的治疗监护

达妥昔单抗 β 药品说明书要求使用前须提前2d使用三联疗法进行疼痛预防(非阿片类镇痛剂+加巴喷丁+阿片类药物), 根据我院实际情况, 临床药师推荐使用布洛芬+加巴喷丁+吗啡3种药物。临床药师根据推荐剂量建议加巴喷丁给药方案为: 达妥昔单抗 β 用药前2d, $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, po, qd; 用药前1d, $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, po, bid, 用药期间, $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, po, tid。布洛芬给药方案为: 达妥昔单抗 β 用药期间 4.5 mL , po, q6h。吗啡注射液给药方案为: 达妥昔单抗 β 用药期间 $30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 微泵维持, 根据患儿的疼痛缓解情况调整剂量。

2.3 GM-CSF治疗监护

为了预防患儿粒细胞减少, 需要每天注射GM-CSF $150\text{ }\mu\text{g}$, 给药方案为达妥昔单抗 β 用药前2d至用药结束后1d, 使用期间每天监测血常规, 当中性粒细胞计数 $\geq 20\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 时可停用GM-CSF。

2.4 药品不良反应监护

患儿用药期间, 临床药师需要关注患儿所有的不良反应情况, 监护患儿用药后各种指标的变化情况。根据达妥昔单抗 β 说明书, 治疗过程中, 如果不良反应为1~2级, 需降低输注速度至50%, 缓解后重新输注; 不良反应为3~4级, 需要中断输注并干预, 缓解后重新开始输注。1月19—20日患儿出现下肢疼痛, 临床药师建议提高吗啡输注速度, 医生采纳。患儿于1月20—23日反复高热, 加用对乙酰氨基酚退热, 布洛

芬和对乙酰氨基酚不能过量使用,因此需要保证对乙酰氨基酚的最小服药间隔为 4 h,布洛芬为 6 h,且两种药物 24 h 内均不能使用超过 4 次。1 月 20 日患儿眼睑稍浮肿,血压偏低,考虑 CLS,根据 GD2 单抗治疗神经母细胞瘤临床应用协作组《GD2 抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识(2021 年版)》^[5]推荐,出现轻度 CLS 可补充白蛋白和呋塞米利尿^[7],为了保证安全,暂停输注达妥昔单抗 β 注射液,同时密切监测患者的血压、体重等指标,CLS 消退后以 50% 的速率重新开始输注。此外,患儿反复发热,考虑与予达妥昔单抗 β 注射液相关,但不排除感染,且患儿 CRP 升高至 $64.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,由此予头孢他啶抗感染,1 月 23 日患儿仍高热,CRP 进一步升高至 $83.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,考虑感染控制不佳,调整抗感染药物为头孢哌酮舒巴坦,并加伏立康唑预防性抗真菌。根据专家共识^[5]及《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016 年版)》^[8],CRP 升高、中性粒细胞计数减少可经验性给予抗菌药物。使用达妥昔单抗 β 期间每 8 h 监护患儿出入量,如果入 > 出 $300 \text{ mL} \cdot \text{m}^{-2}$,给予患者呋塞米 10 mg ,st 利尿治疗。1 月 24 日患儿血钾偏低,给予氯化钾片 0.5 g ,po,bid。1 月 20—22 日患者出现呕吐,根据专家共识^[5],临床药师推荐选择长效 5 羟色胺 3 (5-hydroxytryptamine 3, 5-HT₃) 受体拮抗剂帕洛诺司琼 $320 \mu\text{g}$,qod 止吐,并予奥美拉唑护胃治疗。1 月 24—26 日患儿出现严重腹泻,给予三联止泻治疗,腹泻好转。本例患儿治疗期间未出现超敏反应,CLS、疼痛、呕吐等反应都在治疗的第 5 天前逐渐好转,用药后 5 d 除腹泻外,其他症状体征比较平稳,达妥昔单抗 β 的输注速率也由开始的 $5 \sim 8 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 调整至 $12 \sim 15 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

2.5 药物相互作用监护

达妥昔单抗 β 为刚上市不久的新药,对其药物相互作用的研究尚不充分。达妥昔单抗 β 是单克隆抗体,不经过细胞色素 P450 (CYP) 酶或其他药物代谢酶代谢,因此不会与这些酶代谢的药物发生相互作用,但是由于其较高的肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 水平,有间接下调 CYP 酶活性的风险,因此不能排除其对经 CYP 代谢的小分子药物的影响,所以使用达妥昔单抗 β

期间,除了说明书和专家共识^[5]推荐的药物,其他辅助性药物不推荐合并使用。

2.6 小结

有研究^[9-11]提示 GD2 在 NB 细胞中 100% 表达,成为高危 NB 最理想的治疗靶点,目前全世界 GD2 已经上市药物只有 3 种,即达妥昔单抗、达妥昔单抗 β ,以及那昔妥单抗。我国目前仅批准达妥昔单抗 β 上市。达妥昔单抗 β 现有长期输注 ($10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 10 \text{ d}$,每天 24 h 持续滴注)和短期输注 ($20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 5 \text{ d}$,每天滴注 8 h) 两种方案,研究^[12]证明这两种输注方式的暴露量差异无统计学意义。目前我院采用了长期输注方案。达妥昔单抗 β 已被多项国外临床研究证明治疗高危和复发 NB 疗效确切。有研究^[13]表明高危 NB 维持治疗中单用达妥昔单抗 β 的 5 年无事件生存 (event free survival, EFS) 率,较单用异维甲酸由 42% 升高至 57% ($P < 0.001$); 一项单中心 III 期临床试验^[14]证实达妥昔单抗 β 治疗复发和难治性 NB 的总体生存率等方面也有良好的临床获益。然而达妥昔单抗 β 不良事件多且发生率高^[15],这对临床医生来说可能是一个挑战,如疼痛、发热、过敏反应和 CLS 综合征。虽然这些不良事件是可以控制的,但目前尚未见文献病例报道来支持临床医生对其进行管理。本研究讨论临床药师协助临床医生对达妥昔单抗 β 治疗期间不良事件的监护与管理,探索其在我国患儿中的最佳给药方法和不良反应类型与防治措施等,为临床最大限度减少达妥昔单抗 β 相关毒性提供参考。

参考文献

- 1 鲍萍萍,李凯,吴春晓,等. 2002-2010 年上海市户籍儿童恶性实体肿瘤发病特征和变化趋势分析[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(4): 288-294. [Bao PP, Li K, Wu CX, et al. Analysis on the incidence and change trend of malignant solid tumors in children registered in Shanghai from 2002 to 2010[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2013, 51(4): 288-294.] DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1310.2013.04.010.
- 2 Liang WH, Federico SM, London WB, et al. Tailoring therapy for children with neuroblastoma on the basis of risk group classification: past, present, and future[J]. JCO Clin Cancer Inform, 2020, 4: 895-905. DOI: 10.1200/CCL.20.00074.

- 3 Pastor ER, Mousa SA. Current management of neuroblastoma and future direction[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 138: 38–43. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.03.013.
- 4 Gains J, Mandeville H, Cork N, et al. Ten challenges in the management of neuroblastoma[J]. *Future Oncol*, 2012, 8(7): 839–858. DOI: 10.2217/fon.12.70.
- 5 GD2 单抗治疗神经母细胞瘤临床应用协作组. GD2 抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识 (2021 年版)[J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(1): 14–20. DOI: 10.12372/jcp.2022.21e1685.
- 6 Mody R, Naranjo A, van Ryn C, et al. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 946–957. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30355-8.
- 7 Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(1): 37–46. DOI: 10.1016/j.kint.2016.11.029.
- 8 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2016 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5): 353–359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.001.
- 9 Modak S, Cheung NK. Disialoganglioside directed immunotherapy of neuroblastoma[J]. *Cancer Invest*, 2007, 25(1): 67–77. DOI: 10.1080/07357900601130763.
- 10 Mujoo K, Cheres DA, Yang HM, et al. Disialoganglioside GD2 on human neuroblastoma cells: target antigen for monoclonal antibody-mediated cytotoxicity and suppression of tumor growth[J]. *Cancer Res*, 1987, 47(4): 1098–1104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3100030/>.
- 11 Cheung NK, Saarinen UM, Neely JE, et al. Monoclonal antibodies to a glycolipid antigen on human neuroblastoma cells[J]. *Cancer Res*, 1985, 45(6): 2642–2649. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2580625/>.
- 12 Siebert N, Eger C, Seidel D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2[J]. *MAbs*, 2016, 8(3): 604–616. DOI: 10.1080/19420862.2015.1130196.
- 13 Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14): 1324–1334. DOI: 10.1056/NEJMoa0911123.
- 14 Mueller I, Ehlert K, Endres S, et al. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO[J]. *MAbs*, 2018, 10(1): 55–61. DOI: 10.1080/19420862.2017.1402997.
- 15 Barone G, Barry A, Bautista F, et al. Managing adverse events associated with dinutuximab beta treatment in patients with high-risk neuroblastoma: practical guidance[J]. *Paediatr Drugs*, 2021, 23(6): 537–548. DOI: 10.1007/s40272-021-00469-9.

收稿日期: 2022 年 07 月 15 日 修回日期: 2023 年 05 月 22 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕