

硼替佐米治疗多发性骨髓瘤致急性胰腺炎 1 例并文献复习

杨 亮¹, 曾 真¹, 罗传瑾¹, 蒋 玲¹, 李秀军², 周训蓉¹

1. 贵州中医药大学第二附属医院药学部 (贵阳 550001)
2. 贵州中医药大学第二附属医院血液科 (贵阳 550001)

【摘要】报道 1 例硼替佐米治疗多发性骨髓瘤患者致急性胰腺炎的药品不良反应。药师结合相关文献及美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 中的同类病例, 分析此类不良反应的特点与防范要点, 建议当多发性骨髓瘤患者特别是老年患者 (≥ 60 岁) 给予硼替佐米治疗时, 应高度警惕急性胰腺炎的发生, 当出现上腹部疼痛时应结合相关实验室检查加以鉴别, 尽早对症治疗, 以避免对患者造成更大的伤害。

【关键词】硼替佐米; 急性胰腺炎; 多发性骨髓瘤; 药品不良反应

Acute pancreatitis caused by bortezomib in multiple myeloma: a case report and literature review

Liang YANG¹, Zhen ZENG¹, Chuan-Cui LUO¹, Ling JIANG¹, Xiu-Jun LI², Xun-Rong ZHOU¹

1. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

2. Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Xun-Rong ZHOU, Email: 2398662779@qq.com

【Abstract】A case of adverse drug reaction caused by bortezomib in the treatment of acute pancreatitis (AP) in patients with multiple myeloma (MM) was reported. Combined with related literature and similar cases in the FDA adverse event reporting system (FAERS), the characteristics and prevention points of this kind of ADR were summarized and analyzed. It is recommended that when MM patients, especially elderly patients (age≥60 years old) are given bortezomib treatment, the occurrence of AP should be highly alert to, when upper abdominal pain occurs, it should be combined with relevant laboratory tests. Identify and treat symptomatically as soon as possible to avoid greater harm to patients.

【Keywords】Bortezomib; Acute pancreatitis; Multiple myeloma; Adverse drug reaction

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种克隆浆细胞异常增多的恶性疾病, 属于血液系统最常见的恶性肿瘤之一, 多发于老年, 目前仍无法治愈。MM 常表现为“CRAB”症状, 即: 血钙升高、肾功能损伤、贫血、骨病^[1-2]。硼替佐米是第一个在人体进行临床试验的 26S 蛋白酶体糜蛋白酶样活性的可逆抑制药, 2003 年 5 月被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗 MM, 其诱导治疗的首选方案之一即 VTD 方案 (硼替佐米 + 地塞米松 + 免疫调节药)^[3-4]。急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 主要病因为胆石症、高三酰甘油血症和过度饮酒, 罕见病因包括药物、高钙血症、感染等^[5]。硼替佐米诱发 AP 的药品不良反应 (ADR) 在其说明书中虽有记载, 但临床较罕见。本文报道 1 例相关病例并进行文献回顾, 汇总文献以及美国 FDA 药品不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 中的相关病例, 分析 ADR 的临床规律与防范要点。本研究已获患者知情同意, 通过医院伦理委员会审查批准 (伦理批件号: KYW2019007)。

1 病例资料

患者, 男, 76 岁, 因“反复肢软乏力 2+ 年, 加重伴腰部疼痛 3 天”于 2021 年 1 月 14 日以 MM 收治入院。患者既往有原发性高血压、地中海贫血、骨质疏松症和血糖升高病史, 曾经口服苯磺酸左氨氯地平片、口服盐酸二甲双胍片、静脉滴注复方骨肽注射液等药物。2020 年 12 月 8 日患者首次诊断 MM, 行 VTD 方案治疗, 期间患者因暴饮暴食及使用硼替佐米后出现 AP, 经对症处理患者病情好转出院。

2021 年 1 月 14 日患者因 MM 进展, 再次入院。入院检查无胆结石可能因素, 血钙正常, 无过度饮酒、甲状腺功能亢进或感染, 三酰甘油 $7.10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。1 月 15 日行 VTD 方案: 硼替佐米 (西安杨森制药有限公司, 规格: 3.5 mg/支 , 批号: 190122803) 2.0 mg sc , 在第 1、4、8 和 11 天给药; 地塞米松 20 mg ivd , 在硼替佐米给药前后使用; 沙利度胺 100 mg po , 在第 1~28 天给药。1 月 15~18 日, 患者用药后未见异常。1 月 21 日 21:56, 患者诉上腹持续性胀痛, 阵发性加重。体检: 中上腹部压痛, 无反跳痛及肌紧张。考虑胃痉挛引起的疼痛, 予泮托拉唑静滴, 腹痛

症状未见好转。急查血淀粉酶 $1\ 173 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 中性粒细胞绝对值 $7.24 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 三酰甘油 $7.00 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 总胆固醇 $5.89 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 低密度脂蛋白胆固醇 $3.91 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。上腹部 CT 示: 胰腺形态、大小未见明显异常, 胰腺周围脂肪间隙模糊, 可见条带状渗出。考虑 AP 由硼替佐米引起。立即停用 VTD 方案, 予禁食水、吸氧、心电监护 + 指脉氧监测, 予补液维持水电解质平衡。1 月 22 日, 患者感持续性上腹部疼痛、腹胀、肢软乏力, 腰部疼痛较前改善, 血淀粉酶 $827 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 尿淀粉酶 $2\ 784 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。1 月 23 日, 患者诉上腹部疼痛好转, 血淀粉酶 $300 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 尿淀粉酶 $3\ 622 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。1 月 24 日, 患者腹痛症状消失, 血、尿淀粉酶均恢复正常, 上腹部 CT 示: 考虑 AP、较前渗出量稍减少。1 月 27 日重新予沙利度胺和地塞米松治疗, 未见异常。直至 2 月 4 日出院, 未再行 VTD 治疗, 患者淀粉酶一直正常, 无腹痛。

2 文献病例概况

以“多发性骨髓瘤”“multiple myeloma”“急性胰腺炎”“acute pancreatitis”检索 CNKI、WanFang Data、VIP、PubMed、EMbase 和 Web of Science 等国内外文献数据库, 检索时间为自建库至 2022 年 9 月, 收集硼替佐米治疗 MM 诱发 AP 的文献报道, 共检索到 716 篇文献, 删除无关和去重后, 纳入 10 篇文献共 11 例病例^[6-15]。同时提取 FAERS 中 2013 年第一季度至 2021 年第二季度所有使用硼替佐米治疗 MM 发生 ADR 的报告共 183 527 例, 去重数据清洗得到 73 941 例, 其中诱发 AP 的有 53 例 (0.07%)。汇总上述 ADR 病例, 并结合本文报道的病例, 共收集硼替佐米治疗 MM 导致 AP 的 ADR 病例 65 例, 基本情况汇总见表 1。

表 1 硼替佐米治疗 MM 致 AP 病例资料汇总
Table 1. Summary of cases of acute pancreatitis caused by bortezomib in multiple myeloma

指标	例数 (n)	构成比 (%)
性别		
男	32	49.23
女	27	41.54
未知	6	9.23
年龄 (岁)		
45~59	20	30.77

续表 1

指标	例数 (n)	构成比 (%)
>60	39	60.00
未知	6	9.23
硼替佐米剂量 (mg · m ⁻²)		
3	3	4.62
2.6	2	3.08
1.3	29	44.62
未知	28	43.08
给药途径		
皮下注射	29	44.62
静脉注射	4	6.15
静脉滴注	1	1.54
未知	31	47.69
转归和结局		
其他严重后果	38	31.93
导致住院或时间延长	48	40.34
死亡	25	21.01
危及生命	6	5.04
Naranjo's 评估表评分分级		
很可能有关	12	18.46
未知	53	81.54

3 讨论

硼替佐米导致 AP 的机制尚不明确，早期有文献指出 MM 是 AP 病因之一，这是基于 MM 会导致血钙升高^[16-21]。硼替佐米导致 AP 的病例在 2010 年首次被报道^[6]，至今仍较为罕见；FAERS 在近 13 年的报告数据中也仅有 53 例。表 1 可知，男性患者报告占比稍高于女性患者；年龄 60 岁以上患者达 60%，且 ADR 结局所致后果较为严重，不仅会导致住院或延迟住院时间，甚至会危及生命或死亡。有研究表明 AP 发病率与病死率随年龄的增长而增加^[22]，MM 也好发于老年，提示 MM 为老年患者需行 VTD 方案使用硼替佐米时，应高度警惕可能发生 AP。

硼替佐米药品说明书中规定的给药途径为静脉注射或皮下注射，有文献报道皮下注射在安全性方面优于静脉注射^[23-24]。硼替佐米常规给药剂量 1.3 mg · m⁻²，在 II 期和 III 期临床试验中，胃肠道和腹痛（口咽疼痛除外）ADR 的发生率达到了 21%。当患者使用硼替佐米后出现腹痛症状时，一定要高度重视，注意与胃肠道 ADR 进行甄别，切勿漏诊胰腺炎。此外，有报道指出如果 MM 患者化疗必需硼替佐米，即使发生 AP，可酌

情在病情可控的情况下尝试使用小剂量的硼替佐米（1 mg · m⁻²）再次化疗^[14]。

本例患者本次 1 月 21 日出现的 AP，与 1 月 15 日、1 月 18 日硼替佐米用药存在显著的时间关联，存在迟发、缓发现象，与已知案例^[6-15]发生规律相似。患者发生 AP 系在 MM 及高脂血症基础上行 VTD 治疗，但后续再次使用沙利度胺和地塞米松未见异常，可初步判断为使用硼替佐米等多种复杂因素共同作用诱发的。患者曾因暴饮暴食及使用硼替佐米出现过 AP，存在硼替佐米导致 AP 既往 ADR 史。此次 ADR 在硼替佐米治疗中断后症状好转，Naranjo's 评估表评分为 8 分^[25]，因此评价硼替佐米与 AP 的关联性为很可能。ADR 发生后，临床积极检查诊断，停用硼替佐米，对症处理。最终患者治愈出院。

综上，临床应用硼替佐米应注意规范用法用量，警惕在老年患者人群出现发生率较高的 AP 情况，用药后若出现腹痛，应立即实验室检测淀粉酶和脂肪酶并对胰腺做影像学检查。一旦发生 AP，应及早停用硼替佐米，并积极治疗，以避免对患者造成更大伤害。当硼替佐米导致了 AP，又必须要使用硼替佐米治疗的情况，可尝试在严格监测胰酶和生命体征的情况下进行小剂量化疗。

参考文献

- 1 中国医师协会血液科医师分会，中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2022 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 480-487. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220309-00165.
- 2 Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): e538-548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- 3 Adams J, Kauffman M. Development of the proteasome inhibitor Velcade (Bortezomib)[J]. Cancer Invest, 2004, 22(2): 304-311. DOI: 10.1081/cnv-120030218.
- 4 Kane RC, Bross PF, Farrell AT, et al. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy[J]. Oncologist, 2003, 8(6): 508-513. DOI: 10.1634/theoncologist.8-6-508.
- 5 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2021)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(7): 730-739. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20210416-

- 00172.
- 6 Elouni B, Ben Salem C, Zamy M, et al. Bortezomib-induced acute pancreatitis[J]. *JOP*, 2010, 11(3): 275–276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20442528/>.
 - 7 Li Destri G, Innao V, Petrillo G, et al. A rare pancreatic pseudoaneurysm in patient with acute pancreatitis and multiple myeloma[J]. *Ann Ital Chir*, 2011, 82(4): 301–304. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21834481/>.
 - 8 Solakoglu T, Akyol P, Guney T, et al. Acute pancreatitis caused by bortezomib[J]. *Pancreatology*, 2013, 13(2): 189–190. DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.002.
 - 9 Mihăilă RG. A possible rare complication of bortezomib treatment: acute pancreatitis[J]. *Acta Medica Transilvanica*, 2013, 2(1): 269–271. https://www.researchgate.net/publication/281491412_A_POSSIBLE_RARE_COMPLICATION_OF_BORTEZOMIB_TREATMENT_ACUTE_PANCREATITIS.
 - 10 Solakoglu T, Akar M, Aktan Kosker T, et al. Is bortezomib a rare cause of acute pancreatitis?[J]. *JOP*, 2013, 14(6): 682–683. DOI: 10.6092/1590-8577/1927.
 - 11 Gupta H, Bansal R, Khanna S, et al. An unusual complication of bortezomib therapy: acute pancreatitis[J]. *Indian J Nephrol*, 2014, 24(2): 135–136. DOI: 10.4103/0971-4065.127928.
 - 12 Talamo G, Sivik J, Pandey MK, et al. Bortezomib-induced acute pancreatitis: Case report and review of the literature[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(2): 332–334. DOI: 10.1177/1078155214563813.
 - 13 Wang HH, Tsui J, Wang XY, et al. Bortezomib-induced acute pancreatitis in a patient with multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(6): 1404–1405. DOI: 10.3109/10428194.2013.831850.
 - 14 Brulec E, Seehaus C, Schutz N, et al. Management of pancreatitis related to Bortezomib treatment: report of two cases[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2018, 40(4): 382–384. DOI: 10.1016/j.htct.2018.03.003.
 - 15 Junquera Alonso E, Seoane Blanco L, Cano Calderero FX. Bortezomib-induced acute pancreatitis, an uncommon adverse event[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2021, 113(1): 77. DOI: 10.17235/reed.2020.7120/2020.
 - 16 Meltzer LE, Palmon FP Jr, Paik YK, et al. Acute pancreatitis secondary to hypercalcemia of multiple myeloma[J]. *Ann Intern Med*, 1962, 57: 1008–1012. DOI: 10.7326/0003-4819-57-6-1008.
 - 17 Lee KH, Lee JS, Kim SH. Acute pancreatitis in a case of multiple myeloma with hypercalcemia[J]. *Korean J Intern Med*, 1989, 4(2): 178–180. DOI: 10.3904/kjim.1989.4.2.178.
 - 18 Ito T, Kimura T, Yamashita S, et al. Acute pancreatitis associated with hypercalcemia in a patient with multiple myeloma[J]. *Pancreas*, 1992, 7(3): 396–398. DOI: 10.1097/00006676-199205000-00020.
 - 19 Celik I, Apraş S, Kars A, et al. Persistent hypercalcemia leading to acute pancreatitis in a patient with relapsed myeloma and renal failure[J]. *Nephron*, 1998, 79(1): 109–110. DOI: 10.1159/000045004.
 - 20 Mishra SB, Azim A, Mukherjee A. Multiple myeloma presenting as acute pancreatitis[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(9): 1385.e1–1385.e2. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.06.009.
 - 21 Jo IH, Paik CN. Acute pancreatitis with hypercalcemia as initial manifestation of multiple myeloma[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2020, 75(4): 220–224. DOI: 10.4166/kjg.2020.75.4.220.
 - 22 Okamura D, Starr ME, Lee EY, et al. Age-dependent vulnerability to experimental acute pancreatitis is associated with increased systemic inflammation and thrombosis[J]. *Aging Cell*, 2012, 11(5): 760–769. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2012.00841.x.
 - 23 Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 431–440. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X.
 - 24 Mateos MV. Subcutaneous bortezomib: a step towards optimised drug use[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 410–411. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70098-5.
 - 25 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.