

维布妥昔单抗上市后不良反应文献回顾性分析

吕曼^{1,2}, 陈静², 陈喆¹

(1 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科, 北京 100021; 2 四川省精神卫生中心/绵阳市第三人民医院临床药学科, 绵阳 621000)

[摘要] **目的:**探讨维布妥昔单抗所致不良反应(ADR)的发生规律和临床表现特点,为其临床安全、合理用药提供参考。**方法:**检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库、Embase、PubMed 数据库,收集上市后维布妥昔单抗致 ADR 的报道并进行统计分析。**结果:**共纳入文献 24 篇,涉及患者 254 例,所致 ADR 包括神经系统损害(30.13%)、血液系统损害(26.50%)、免疫功能紊乱(9.62%)、皮肤及附件损害(8.97%)、全身性损害(8.33%)等,其中以周围神经病变(29.70%)和中性粒细胞减少(21.37%)最为常见,其次为感染、输液反应、转氨酶升高、血小板减少、皮疹等。大部分患者经停药或减量后好转或痊愈,有 9 例患者因 ADR 而死亡,包括间质性肺病(3 例)、肺炎(2 例)、进行性多灶性白质脑病(2 例)、心力衰竭(1 例)、急性肝损伤(1 例)。**结论:**临床医生、药师应重视维布妥昔单抗致 ADR 的危害性,临床使用中应加强对患者的监护,及时发现 ADR 并积极处理,确保患者用药安全。

[关键词] 维布妥昔单抗;药品不良反应;文献分析

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)15-1585-08

Literature review and analysis of adverse drug reactions of brentuximab vedotin

LÜ Man^{1,2}, CHEN Jing², CHEN Zhe¹

(1 Department of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China;

2 Department of Clinical Pharmacy, Sichuan Mental Health Center/The Third Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the situation and clinical characteristics of adverse drug reactions induced by brentuximab vedotin, so as to provide reference for clinical safe and rational drug use. **Methods:** By searching the literature in CNKI, Wanfang, database, VIP, CBM, Embase, and PubMed, the adverse drug reaction cases after the marketing of brentuximab vedotin were collected and statistically analyzed. **Results:** A total of 24 literatures were involved and 254 patients were included. Adverse drug reactions induced by brentuximab vedotin mainly involved nervous system damage (30.13%), blood system damage (26.50%), immune dysfunction (9.62%), skin and subcutaneous tissue disorders (8.97%), systemic reaction (8.33%), with the specific performance of peripheral neuropathy, neutropenia, infections, infusion reaction, elevated transaminase levels, thrombocytopenia, rashes, and so on. Most of the patients with adverse reactions had good prognosis. Nine cases of death were reported, including interstitial lung disease ($n = 3$), pneumonia ($n = 2$), progressive multifocal leukoencephalopathy ($n = 2$), heart failure ($n = 1$) and acute liver injury ($n = 1$). **Conclusion:** The doctors and pharmacists should pay attention to the adverse drug reactions by brentuximab vedotin. The adverse drug reaction monitoring should be strengthened, with the adverse drug reactions detected and dealt in time, so as to ensure the

[作者简介] 吕曼,女,药师,研究方向:临床药学。E-mail:lyumans@163.com。

[通讯作者] 陈喆,女,副主任药师,研究方向:临床药学。E-mail:gigichen79@126.com。

medication safety of patients.

[Key words] brentuximab vedotin; adverse drug reaction; literature analysis

维布妥昔单抗(brentuximab vedotin, BV)是靶向CD30的抗体-药物偶联物^[1],由抗CD30的重组嵌合免疫球蛋白G1(IgG1)和小分子微管破坏剂单甲基奥瑞他汀E(monomethyl auristatin E, MMAE)通过连接物共价连接而成。CD30抗原是一种跨膜糖蛋白,属于肿瘤坏死因子受体,主要表达于经典霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤中,而在正常或炎症组织中表达受限^[2]。BV作为一种新型靶向CD30的抗体药物偶联物,其作用机制与传统的细胞毒性化疗药不同。BV与肿瘤细胞表面的CD30抗原结合,通过细胞内吞作用进入溶酶体,在蛋白酶作用下BV中的微管破坏剂MMAE被释放,MMAE通过与细胞质的微管蛋白结合,使细胞周期停滞于G2期和有丝分裂期,诱导细胞凋亡从而起到抗肿瘤作用^[3-4]。BV目前已被美国FDA批准用于霍奇金淋巴瘤、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤、系统性间变性大细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤和外周T细胞淋巴瘤。国家药品监督管理局(NMPA)也在2020年正式批准BV用于成人CD30阳性的复发或难治性霍奇金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤的治疗。此外,研究发现BV在其他一些恶性淋巴瘤中也显示出良好的疗效,包括弥漫性大B细胞淋巴瘤、原发性纵隔淋巴瘤以及移植后淋巴瘤组织增生性疾病^[5]。随着BV应用越来越广泛,其不良反应(ADR)的报道也逐渐增多,但多见于国外,而我国2020年才获批BV上市,目前BV在国内使用时间较短,临床应用的安全性尚不明确。本文通过检索BV上市后国内外有关其不良反应的报道,对其治疗过程中发生的不良反应进行整理分析,旨在为临床安全合理用药提供参考。

资料与方法

1 资料

以“维布妥昔单抗”、“安适利”、“不良反应”、“副作用”、“Brentuximab Vedotin”、“Adcetris”、“adverse reaction”、“side effect”、“case”等为检索词,对中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库、Embase、PubMed数据库进行检索。文献纳入标准:BV相关不良反应的个案报道;病例系列研究;

真实世界临床研究。文献排除标准:实验研究;重复文献;不良反应描述不清或未描述的文献;不良反应明确不是BV所致的文献。

2 方法

本文采用回顾性研究方法,对BV所致的不良反应进行汇总分析。通过查阅全文,对患者的不良反应累及器官/系统、主要临床表现、治疗及转归等进行归纳、分析。参照《WHO不良反应术语集》对BV不良反应的临床表现按累及系统-器官进行分类统计。

结 果

1 不良反应与性别、年龄、原患疾病及发生时间的关系

查阅原始资料,剔除重复病例报道后,共收集24篇文献,其中2篇^[6-7]为真实世界研究,22篇为个案报道^[8-29],纳入的病例数共254例。在所有254例患者中,只有23例患者^[8-29]有详细的信息记录(见表1),故仅对这部分患者进行不良反应与性别、年龄、原患疾病及发生时间关系的统计分析。从性别分布看,男、女比例为1.30:1,男性多于女性,与2020年全球新发淋巴瘤的数据统计结果相似^[30]。从年龄分布以及原患疾病来看,50岁以下患者共有19例(82.60%),其中20~29岁患者最多,共有8例(34.78%),这可能与患者的原患疾病有关。254例患者中,原患疾病均符合BV说明书适应证,且以霍奇金淋巴瘤为主,共16例(69.57%)。霍奇金淋巴瘤发病年龄较早,在我国中位发病年龄为30岁左右,在欧美发达国家中位发病年龄为33岁左右^[31-32]。说明书推荐BV剂量为 $1.8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每3周1次,除部分病例未提及用药剂量外,其余患者用法用量均符合说明书推荐。此外,大部分患者均采用BV单药治疗,少部分患者采用BV联合化疗(顺铂、达卡巴嗪、阿霉素、长春碱、吉西他滨和长春瑞滨),联合用药符合说明书和美国国立综合癌症网络(NCCN)、中国临床肿瘤学会(CSCO)等相关指南推荐。从不良反应发生的时间分布情况来看,不良反应多发生在BV治疗的第1,2周期(15例,65.22%),提示BV治疗后重点监测时间为前2周期。

表1 BV致ADRs病例资料

序号	性别	年龄/岁	原患疾病	用药剂量	ADR累及器官/系统	ADR临床表现	ADR发生时间	治疗	转归
1 ^[8]	女	29	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ (总剂量 156 mg), 每3周1次	全身性损害	输液反应	第2周期输注5 min内	停止输注, 给予皮质类固醇和抗组胺药	好转
2 ^[9]	女	23	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ (总剂量 180 mg), 每3周1次	全身性损害	输液反应	第5周期输注5 min内	停止输注, 给予肾上腺素, 皮质类固醇和抗组胺药	好转
3 ^[10]	女	32	间变性大细胞淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ (总剂量 180 mg), 每3周1次	全身性损害	输液反应	第4周期输注10 min后	停止输注, 给予氢化可的松、劳拉西泮、苯海拉明、法莫替丁	好转
4 ^[11]	男	46	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每3周1次	全身性损害 神经系统损害	输液反应 周围神经病变	第2周期输注期间 第5周期后	停止输注, 给予氢化可的松 下一周期降低至BV剂量至1.2 mg·kg ⁻¹	好转 未好转, 停止BV治疗
5 ^[12]	男	20	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每3周1次	全身性损害	输液反应	第2周期输注期间	停止输注, 给予氢化可的松、氯苯那敏	好转
6 ^[13]	男	22	间变性大细胞淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每3周1次	神经系统损害、 骨骼肌肉系统 损害 全身性损害	周围神经病变、 肌痛 输液反应	第1周期后7 d 第2周期输注3 min后	未治疗 停止输注, 给予肾上腺素、苯海拉明、雷尼替丁、氢化可的松、沙丁胺醇	好转 好转
7 ^[14]	女	57	蕈样肉芽肿	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每3周1次	神经系统损害、骨 骼肌肉系统、胃 肠系统损害 全身性损害	周围神经病变、 肌痛、便秘 输液反应	第1周期后 第2周期输注期间	未治疗 停止输注, 给予苯海拉明、甲泼尼龙	好转 好转
8 ^[15]	男	34	霍奇金淋巴瘤	—	全身性损害	输液反应	第1周期输注期间	停止输注, 给予非尼拉敏、地塞米松	好转
9 ^[16]	女	21	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ (总剂量 87 mg), 每3周1次	全身性损害	输液反应	第1周期输注期间	停止输注, 给予氢化可的松、苯海拉明、劳拉西泮	好转
10 ^[16]	女	23	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ (总剂量 176 mg), 每3周1次	全身性损害	输液反应	第1周期输注15 min后	停止输注, 给予苯海拉明、氢化可的松	好转
11 ^[17]	女	49	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每3周1次	胃肠道系统损害	结肠炎	第1周期后8 d	停止BV治疗	好转
12 ^[18]	男	21	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每3周1次	神经系统损害	周围神经病变	第8周期后	第10个周期后停止BV治疗, 给予泼尼松	好转
13 ^[19]	女	48	皮肤T细胞淋巴瘤	—	皮肤及附件损害	DRESS综合征	第3周期后3 d	给予外用皮质类固醇	好转

序号	性别	年龄/岁	原患疾病	用药剂量	ADR 累及器官/系统	ADR 临床表现	ADR 发生时间	治疗	转归
14 ^[20]	男	38	皮肤 T 细胞淋巴瘤	—	胃肠系统损害	急性胰腺炎	第 2 周期后	给予吗啡、胰岛素、吉非罗齐、鱼油胶囊	好转
15 ^[21]	男	45	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	免疫功能紊乱	耶氏肺孢子虫感染	第 10 周期后	给予哌拉西林-他唑巴坦、奥司他韦、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	好转
16 ^[22]	女	32	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	免疫功能紊乱	巨细胞病毒感染	第 1 周期后 5 d	给予更昔洛韦、巨细胞病毒免疫球蛋白、粒细胞集落因子、输注红细胞和血小板	好转
17 ^[23]	男	67	复合淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ (总剂量 162 mg), 每 3 周 1 次	肝胆系统损害、血液系统损害	急性肝损伤、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血	第 7 周期后 14 d	给予抗生素、皮质类固醇、熊去氧胆酸	死亡
18 ^[24]	男	22	间变性大细胞淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	皮肤及附件损害	中毒性表皮坏死松解症	第 1 周期后 7 d	给予抗生素、皮质类固醇和免疫球蛋白	好转
19 ^[25]	男	65	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ (总剂量 150 mg), 每 3 周 1 次	肝胆系统损害	转氨酶升高	第 1 周期后	未治疗	好转
					胃肠系统损害、血液系统损害	急性胰腺炎、中性粒细胞减少	第 2 周期后 7 d	给予抗生素、粒细胞集落刺激因子	好转
20 ^[26]	男	48	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	神经系统损害	进行性多灶性白质脑病	第 2 周期后	停止 BV 治疗	死亡
21 ^[27]	男	47	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	神经系统损害	进行性多灶性白质脑病	第 3 周期后 21 d	停止 BV 治疗	死亡
22 ^[28]	男	51	霍奇金淋巴瘤	—	皮肤及附件损害	手足综合征	第 2 周期后 2 d	给予皮质类固醇、抗组胺药、镇痛药	好转
23 ^[29]	女	30	霍奇金淋巴瘤	1.8 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	肝胆系统损害	乙肝病毒再激活	第 7 周期后	给予恩替卡韦抗病毒, 多烯磷脂酰胆碱保肝治疗, 停止 BV 治疗	好转

2 不良反应累及器官/系统及主要临床表现

254 个病例共报道了 468 例次不良反应, 最常见不良反应为周围神经病变(29.70%)和中性粒细胞减少(21.37%), 与说明书记载的最常见不良反应一致, 其次为感染(9.62%)、输液反应(6.20%)、转氨酶升高(4.27%)、血小板减少(3.63%)、皮疹(2.78%)等, 详见表 2。文献统计分析的结果虽不能精确反映各不良反应发生的概率, 但对发现说明书中未提及的新的不良反应有一定意义。本次统计中涉及的周围神经病变、中性粒细胞减少、感

染、输液反应、皮疹等大部分不良反应在 BV 说明书中均有提及, 但手足综合征^[28]、乙肝病毒再激活^[29]、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹综合征(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)^[19]并未在 BV 说明书中提及。此外, 进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)因其可诱发死亡而被纳入 BV 说明书的黑框警告, 本次统计中有 2 例患者使用 BV 后出现 PML, 最终死亡。因此, 在临床应用 BV 过程中应加强新发不良反应和严重不良反应的监测。

表 2 ADR 累及器官/系统及主要临床表现

涉及器官/系统	例次/n	构成比/%	临床表现(例次/n)
神经系统损害	141	30.13	周围神经病变(139),PML(2)
血液系统损害	124	26.50	中性粒细胞减少(100),血小板减少(17),贫血(7)
免疫功能紊乱	45	9.62	巨细胞病毒感染(7),耶氏肺孢子虫感染(1),其他感染 ^a (37)
皮肤及附件损害	42	8.97	皮疹(13),DRESS 综合征 ^b (1),手足综合征 ^b (1),中毒性表皮坏死松解症(1),其他 ^a (26)
全身性损害	39	8.33	输液反应(29),发热(9),休克(1)
肝胆系统损害	23	4.91	转氨酶升高(20),乙肝病毒再激活 ^b (1),胆汁淤积型肝炎(1),急性肝损伤(1)
胃肠系统损害	22	4.70	恶心(6),腹泻(6),结肠炎(4),麻痹性肠梗阻(3),急性胰腺炎(2),便秘(1)
呼吸系统损害	20	4.27	间质性肺病(11),其他 ^a (9)
代谢及营养障碍	10	2.14	代谢及营养障碍 ^a (10)
肌肉骨骼系统损害	2	0.43	肌痛(2)
合计	468	100	

部分病例可能发生 2 种或多种不良反应,故不良反应的例次数大于病例数;a:文献中未提及不良反应的具体临床表现;b:BV 说明书中未载明的不良反应

3 不良反应的治疗与转归

大部分患者经过停药或减量后不良反应可好转或恢复,其中发生输液相关不良反应的患者,立即停止输注 BV 并予以糖皮质激素、肾上腺素、抗组胺药、解热镇痛药等对症处理后患者病情好转或痊愈。共有 9 例患者因 BV 所致的不良反应而死亡,包括间质性肺病(3 例)^[6]、肺炎(2 例)^[6]、PML(2 例)^[26-27]、心力衰竭(1 例)^[6]、急性肝损伤(1 例)^[23]。

讨 论

1 不良反应的临床表现及处理

目前,BV 在淋巴瘤的治疗中已取得了较好疗效,但同时其安全性和毒性也不容忽视。AETHERA 研究^[33]中,BV 治疗相关的不良反应最常见为周围神经病变(67%)、感染(60%)、中性粒细胞减少(35%)。日本的一项研究^[34]数据显示 BV 最常见的不良反应为周围神经病变(50%),其次为中性粒细胞减少(7.1%)和谷丙转氨酶(AST)升高(7.1%)。虽然不同的临床研究中 BV 所致的各个不良反应的发生概率有所差异,但最常见还是周围神经病变和中性粒细胞减少。本次检索的文献报道 BV 治疗最常见不良反应为周围神经病变(29.70%)和中性粒细胞减少(21.37%),其次为感染、输液反应、转氨酶升高、血小板减少、皮疹等,与临床研究结果类似。本文就一些常见不良反应以及说明书黑框警告的 PML 进行分析并提出防治措施。

1.1 周围神经病变 本次统计中周围神经病变发生率最高,共计 139 例次,占有所有不良反应的 29.70%。周围神经病变是 BV 最常见的非血液学毒性,呈剂

量限制性,中位时间通常在第 1 次给药后 3 个月^[35]。BV 单药治疗研究中,62% 的患者发生了各个级别的神经病变。BV 所致的周围神经病变包括感觉性周围神经病变和运动性周围神经病变,其中以感觉性周围神经病变为主,表现为感觉异常、感觉减退、神经性疼痛、烧灼感、不适等症状。接受过 ABVD(阿霉素+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪)方案治疗的患者更容易发生周围神经病变,其中长春碱在感觉性周围神经病变中起主要作用^[36]。BV 所致的周围神经毒性可能与其结构中的微管破坏剂 MMAE 有关。微管在神经元的轴突运输中起重要作用,MMAE 通过与微管蛋白结合抑制微管聚合,从而损伤微管引起神经元死亡,最终导致神经退行性病变。外周神经易受 MMAE 的影响,因此,MMAE 引起的神经病变常发生于周围神经末梢,从四肢远端(如指尖和脚趾)开始,并逐渐向肢体近端及躯干扩散^[37-38]。对于接受 BV 治疗的患者应进行神经病变症状的监测,如治疗期间发生周围神经病变的患者,可以延迟给药、降低给药剂量或停药。大部分周围神经病变可以通过推迟给药或者调整剂量控制,且治疗结束后神经毒性也可逐渐缓解。因此,外周神经病变虽然是 BV 治疗中最常见的非血液学毒性,但只要密切监测,“早发现、早治疗”就可以降低外周神经病变的发生率。

1.2 中性粒细胞减少 本次统计中共出现 100 例次中性粒细胞减少,占 21.37%,仅次于周围神经毒性。中性粒细胞减少是 BV 最常见的血液学毒性,日本说明书提示使用 BV 治疗发生骨髓抑制的概率为 61.4%,其中主要为中性粒细胞减少(51.8%)。

这提示我们对于接受 BV 治疗的患者应密切监测血常规,在每次 BV 治疗前应监测患者全血细胞计数,特别是之前发生过严重中性粒细胞减少的患者,更应频繁监测。治疗期间如果出现中性粒细胞减少,可以通过推迟给药或调整药物剂量进行控制。治疗结束后也需要常规检查血常规,以防患者出现严重的中性粒细胞减少。对于出现严重中性粒细胞减少的患者,后续周期治疗中可以预防性使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预防。

1.3 输液反应 本次统计中共发生 29 例次输液反应,占 6.20%。BV 所致的输液反应可能与其结构中的鼠源性蛋白结构有关^[39-40]。此外,之前接受过异体干细胞移植的患者发生 BV 输液相关不良反应的风险高于未接受异体干细胞移植的患者,其机制可能与异基因移植后的患者体内各种细胞因子水平以及血清溶解性 CD30(sCD30)水平升高从而使机体免疫活性增强有关^[13]。当患者发生输液反应时,应立即中断输注,可采用糖皮质激素、肾上腺素、抗组胺药、解热镇痛药等进行治疗,密切观察患者直至症状改善,再次给药时应谨慎,并降低给药速度。发生 BV 相关输液反应的患者下次输注 BV 时应采取预防用药(包括糖皮质激素、抗组胺药和对乙酰氨基酚),能够有效降低输液反应的发生率。此外,研究发现采用脱敏治疗也可避免或减轻 BV 输液相关 ADR 发生。Di Girolam 等^[12]报道了一例输注 BV 出现输液反应的患者在后续输注 BV 时采用 12 步快速脱敏法,发现患者耐受性好且无严重不良反应发生。此外,一些个案报道也成功证实了 BV 脱敏治疗的有效性和安全性^[13-15]。

1.4 感染 AETHERA 临床研究^[33]中,接受 BV 治疗的患者发生感染的概率为 60%,其中发生严重感染的概率为 9%,最常见的严重感染是肺炎,感染的病原体包括带状疱疹、单纯疱疹病毒、曲霉菌、念珠菌。本次统计中共出现了 45 例次感染,占 9.62%,包括耶氏肺孢子虫感染和巨细胞病毒感染等^[7,21-22]。感染的发生与患者的免疫抑制状态有关,病例报道中发现接受过自体干细胞移植的患者更容易发生感染,这可能与移植后患者的免疫力下降有关。因此,在治疗期间应密切监测患者可能出现的细菌、真菌以及病毒感染,对于高度怀疑感染的患者应及时启动抗菌或抗病毒治疗,以免出现严重并发症,甚至死亡。

1.5 PML PML 是一种由 JC 病毒(John Cunnin-

gham virus, JCV)引起的中枢神经系统亚急性脱髓鞘性疾病,通常与免疫缺陷病毒(HIV)感染有关。然而,随着单克隆抗体的应用,非 HIV 相关的 PML 病例呈逐年增加的趋势^[26]。BV 所致 PML 的发病时间因人而异,说明书提示部分病例在开始 BV 治疗后 3 个月内发生 PML。BV 在 PML 发病机制中的作用目前仍不清楚,一些研究认为 BV 可以减少 CD30 阳性的活化 T 细胞以及影响参与 C 病毒转录的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)介导核因子- κ B(NF- κ B)通路,从而激活 JCV 导致 PML。此外,免疫抑制剂的使用和干细胞移植可能是 BV 引起 PML 的高危因素^[27]。

病例报道中有 2 例患者接受 BV 治疗中出现了 PML,虽然都停用了 BV,但患者病情持续恶化,最后死亡^[26-27]。美国 FDA 在 2015 年对 BV 说明书进行修订时,将接受 BV 治疗的患者可能导致 PML 纳入黑框警告。BV 引起的 PML 虽然少见,但由于其进展快,缺乏有效的治疗方法,患者往往预后很差。在临床实践中,对于疑似 PML 的患者应暂停 BV 治疗,如果确诊为 PML,则终止 BV 的治疗。PML 治疗尚无有效的方法,重建机体免疫系统是目前治疗 PML 最重要的措施。然而,逆转机体的免疫抑制状态虽然可以减慢甚至阻止脱髓鞘的继续进展,但不能使已经形成的病灶消失^[41],关于 PML 的治疗目前还在探索中,一些小规模研究发现有抗 JCV 作用的药物如阿糖胞苷、甲氟喹、西多福韦,以及阻断 JCV 感染的血清素-2 α 受体阻断剂米氮平对 PML 的治疗有一定作用^[42-43]。

1.6 新发及严重不良反应、死亡病例讨论 本次统计中 3 名患者出现了说明书未记载的不良反应,包括 1 例手足综合征^[28]、1 例乙肝病毒再激活^[29]、1 例 DRESS 综合征^[19],通过对症处理后均好转。提示临床应用 BV 应进行密切监测,对于任何新出现的症状,都要警惕其不良反应,确保用药安全。大部分患者出现不良反应后经停药或减量后均好转或痊愈,有 9 例患者因不良反应死亡,包括 3 例间质性肺病、2 例肺炎、2 例 PML、1 例心力衰竭、1 例急性肝损伤。以上不良反应在说明书记载中发生概率小,但一旦发生,病情往往进展迅速、临床症状重、预后差,应高度关注 BV 相关不良反应,尽早进行筛查诊断,及时评估病情,并给予有效的管理与药物干预,以降低 BV 相关不良反应的发生率及危害程度。

2 局限性

本文为回顾性研究,仅纳入 2 篇真实世界研究^[6-7],其余为个案报道^[8-29],因此纳入的病例数较少,具有一定的局限性。此外,本文共纳入 254 例患者,但仅有 23 例患者^[8-31]记录年龄、性别等具体信息,故用这部分患者的年龄、性别等特征反应整体患者特征方面存在一定局限性。

综上所述,BV 作为一种靶向 CD30 的新型抗体偶联药物,在霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤等肿瘤治疗中显示出较好的疗效和耐受性,但同时也应警惕治疗过程中可能发生的药品不良反应。BV 所致的不良反应累及全身多个器官/系统,在停药或降低给药剂量后,绝大部分患者症状消失或好转。其中,严重的 ADR 虽然发病率较低,但可引起严重后果,应引起临床医生及药师的注意。对于新发现的 ADR,临床医生及药师应密切监测并及时上报。对于使用药物治疗的患者,临床药师应及时对患者进行用药教育,告知患者药物可能出现的不良反应以及处理措施,从而减少和避免不良反应的发生,保障患者的用药安全。

[参 考 文 献]

- [1] KURUVILLA J, RAMCHANDREN R, SANTORO A, *et al.* Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 512–524.
- [2] 于颖, 易树华, 邱录贵. 维布妥昔单抗在外周 T 细胞淋巴瘤中的应用进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(1): 72–76.
- [3] 海涛, 邹立群. 维布妥昔单抗治疗霍奇金淋巴瘤的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(9): 851–856.
- [4] SCOTT LJ. Brentuximab vedotin: a review in CD30-positive Hodgkin lymphoma[J]. *Drugs*, 2017, 77(4): 435–445.
- [5] BERGER GK, MCBRIDE A, LAWSON S, *et al.* Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: a systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 109: 42–50.
- [6] IZUTSU K, OGURA M, TOBINAI K, *et al.* Safety profile of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: a post-marketing surveillance study[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(3): 404–412.
- [7] CLARIVET B, VINCENT L, VERGELY L, *et al.* Adverse reactions related to brentuximab vedotin use: a real-life retrospective study[J]. *Therapie*, 2019, 74(3): 343–346.
- [8] ARORA A, BHATT VR, LIEWER S, *et al.* Brentuximab vedotin desensitization in a patient with refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95(4): 361–364.
- [9] VILLARREAL-GONZALEZ RV, GONZALEZ-DIAZ SN, DE LIRA-QUEZADA CE, *et al.* Rapid desensitization to brentuximab vedotin after severe anaphylaxis in the treatment of refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(2): 505–508.
- [10] DEVITA MD, EVENS AM, ROSEN ST, *et al.* Multiple successful desensitizations to brentuximab vedotin: a case report and literature review[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(4): 465–471.
- [11] KHALID S, KHALID A, CLARK BA, *et al.* Desensitization of brentuximab vedotin in a patient with Hodgkin lymphoma [J]. *Cureus*, 2018, 10(7): e2981.
- [12] DI GIROLAMO A, ALBANESI M, SINISI A, *et al.* Rapid desensitization for brentuximab vedotin (Adceteris®) allergy: a case report[J]. *Clin Mol Allergy*, 2018, 16: 22.
- [13] O'CONNELL AE, LEE JP, YEE C, *et al.* Successful desensitization to brentuximab vedotin after anaphylaxis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(2): e73–e75.
- [14] STORY SK, PETROV AA, GESKIN LJ. Successful desensitization to brentuximab vedotin after hypersensitivity reaction [J]. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(6): 749–751.
- [15] GÖRGÜLÜ B, TOPRAK SK, BAVBEK S. Successful desensitization to brentuximab after anaphylactic shock [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2018, 28(5): 352–354.
- [16] BAXLEY AA, KUMM DE, BISHOP CB, *et al.* Severe infusion reactions to brentuximab vedotin in two patients with Hodgkin lymphoma previously treated with allogeneic stem cell transplantation [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2013, 19(3): 279–283.
- [17] PARENTE P, GRAZIANO P, SCALZULLI P, *et al.* Brentuximab-related apoptotic colopathy [J]. *Pathology*, 2020, 52(4): 483–484.
- [18] PASTORELLI F, DERENZINI E, PLASMATI R, *et al.* Severe peripheral motor neuropathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(10): 2318–2321.
- [19] RAGMANAUSKAITE L, BRAHMBHATT M, CHEELEY JT. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms related to brentuximab vedotin: a report of 2 cases [J]. *JAAD Case Rep*, 2020, 6(10): 1119–1122.
- [20] MARADANA S, AKELLA P, NALLURU SS, *et al.* Hypertriglyceridemia induced pancreatitis due to brentuximab therapy: first case report [J]. *Cureus*, 2019, 11(7): e5138.
- [21] FERREIRA AM, RAMOS JF, FATOBENE G, *et al.* Pneumocystis jirovecii pneumonia during brentuximab vedotin therapy: a case report and literature review [J]. *Case Rep Hematol*, 2019, 2019: 8982937.
- [22] TAMBE A, GENTILE T, RAMADAS P, *et al.* Cytomegalovirus pneumonia causing acute respiratory distress syndrome after brentuximab vedotin therapy [J]. *Am J Ther*, 2019, 26(6): e794–e795.
- [23] NEEMAN J, FRIEDMAN A, MCKENDRICK J. Acute liver injury leading to death in the setting of brentuximab vedotin monotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(9): 2283–2286.
- [24] DEL PRINCIPE MI, SCONOCCHIA G, BUCCISANO F, *et al.* Extensive toxic epidermal necrolysis following brentuximab vedotin administration [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(2): 355–356.
- [25] URRU SAM, MARIOTTI E, CARTA P, *et al.* Acute pancreatitis following brentuximab vedotin therapy for refractory Hodgkin lymphoma: a case report [J]. *Drugs R D*, 2014, 14(1): 9–11.
- [26] JALAN P, MAHAJAN A, PANDAV V, *et al.* Brentuximab associated progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(10): 1335–1337.
- [27] WAGNER-JOHNSTON ND, BARTLETT NL, CASHEN A, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(11): 2283–2286.
- [28] REHMAN JU, KELTA M, ALBEIROUTI B, *et al.* Brentuximab-induced hand-foot syndrome in a Hodgkin lymphoma patient [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(3): 509–510.
- [29] 杨惠, 曹志刚, 王志红, 等. Brentuximab Vedotin 治疗霍奇金淋巴瘤致乙型肝炎病毒再激活一例报告并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(10): 949–950.
- [30] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *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.
- [31] BRICE P, DE KERVILER E, FRIEDBERG JW. Classical Hodgkin lymphoma[J]. *Lancet*, 2021, 398(10310): 1518 - 1527.
- [32] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(7): 707 - 735.
- [33] NADEMANEE A, SUREDA A, STIFF P, *et al.* Safety analysis of brentuximab vedotin from the phase III AETHERA trial in Hodgkin lymphoma in the post-transplant consolidation setting [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(11): 2354 - 2359.
- [34] FUKUHARA N, YAMAMOTO G, TSUJIMURA H, *et al.* Retreatment with brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma: a multicenter retrospective study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(1): 176 - 180.
- [35] DUMMER R, PRINCE HM, WHITTAKER S, *et al.* Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: results from the randomised phase III ALCANZA study[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 133: 120 - 130.
- [36] PASTORELLI F, DERENZINI E, PLASMATI R, *et al.* Severe peripheral motor neuropathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(10): 2318 - 2321.
- [37] 管强东. Calpeptin 对丙烯酰胺诱导的坐骨神经微管损伤的干预作用及机制[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [38] VELASCO R, DOMINGO-DOMENECH E, SUREDA A. Brentuximab-induced peripheral neurotoxicity: a multidisciplinary approach to manage an emerging challenge in Hodgkin lymphoma therapy[J]. *Cancers*, 2021, 13(23): 6125.
- [39] HORWITZ S, O'CONNOR OA, PRO B, *et al.* The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 288 - 298.
- [40] DENARDO GL, BRADT BM, MIRICK GR, *et al.* Human anti-globulin response to foreign antibodies: therapeutic benefit? [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2003, 52(5): 309 - 316.
- [41] 邢华医, 杜怡峰. 进行性多灶性白质脑病[J]. *临床神经病学杂志*, 2012, 25(2): 147 - 148.
- [42] ZHAI S, BREW BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy [M]//Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 2018: 123 - 137.
- [43] 何欣, 庄丽萍, 黎绮珊, 等. 利妥昔单抗原研药与生物类似药在 CHOP 联用方案中疗效及不良反应的回顾性分析[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(11): 1080 - 1084.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022 - 10 - 11