

临床药师参与1例滤泡性淋巴瘤合并丙型肝炎患者免疫化疗方案制订的病例分析^Δ

徐 姗*, 苏 丹*(南京医科大学附属常州第二人民医院药学部, 江苏常州 213000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1267-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.28

摘要 目的:探讨临床药师在滤泡性淋巴瘤合并丙型肝炎患者免疫化疗中的作用。方法:临床药师参与1例滤泡性淋巴瘤合并丙型肝炎患者的药物治疗过程,建议先给予患者护肝、升白细胞、升血小板治疗,待肝功能、血象好转后行利妥昔单抗免疫化疗,治疗过程中需密切监测肝功能及丙型肝炎病毒核糖核酸(HCV-RNA)载量。在免疫化疗完成后,当患者淋巴瘤得到完全缓解后再考虑抗HCV治疗。结果:医师采纳临床药师建议,给予患者静脉滴注利妥昔单抗600 mg,治疗过程顺利,患者无特殊不适并出院。结论:临床药师参与患者个体化用药方案的制订,促进了医师的合理用药,进一步确保了患者用药安全。

关键词 临床药师;滤泡性淋巴瘤;丙型肝炎;免疫化疗;药学服务

Case Analysis of the Participation of Clinical Pharmacists in Immunochemotherapy Regimen for a Follicular Lymphoma Patient with Hepatitis C

XU Shan, SU Dan (Dept. of Pharmacy, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Changzhou 213000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the role of clinical pharmacists on immunochemotherapy for follicular lymphoma patients with hepatitis C. **METHODS:** Clinical pharmacists participated in the treatment process for a follicular lymphoma patient with hepatitis C. Clinical pharmacist suggested patient to initially take liver protection, white blood cell and platelet increasing therapy, and take rituximab immunochemotherapy after liver function and hemogram improved. During treatment, liver function and hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) load should be monitored closely. After the completion of immunochemotherapy, the patient's lymphoma was completely relieved and then anti-HCV treatment could be considered. **RESULTS:** Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, and prescribed intravenous dripping of rituximab 600 mg to the patient. The immunochemotherapy was carried out smoothly, the patient didn't feel discomfort and then discharged from hospital. **CONCLUSIONS:** The participation of clinical pharmacists in the formulation of individual medication plan, which promotes rational drug use and guarantee the safety of drug use.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Follicular lymphoma; Hepatitis C; Immunochemotherapy; Pharmaceutical care

滤泡性淋巴瘤(FL)是非霍奇金淋巴瘤(NHL)最常见的惰性亚型,FL分为1~3级。3级FL通常参照弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方案治疗,DLBCL治疗以放、化疗为主,其中利妥昔单抗(R)联合环磷酰胺(C)、多柔比星(H)、长春新碱(O)、泼尼松(P)为推荐的一线R-CHOP化疗方案^[1]。丙型肝炎病毒(HCV)血清学阳性与NHL的发生存在很大联系,尤其是B细胞淋巴瘤(BCL)。国际大规模人群或多中心病例对照研究显示,BCL患者HCV血清学阳性患病率不断增加^[2]。国外一项多中心研究显示,BCL患者中HCV的感染率为17.5%,一般患者HCV感染率为5.6%,该研究证实5%的BCL与HCV感染有关^[3]。2006年全国血清流行病学调查显示,我国1~59岁人群HCV流行率为0.43%,属HCV低

流行人群^[4],临床上B细胞NHL合并HCV病例较少,对于这类患者接受化疗联合免疫抑制治疗,尤其是采用利妥昔单抗治疗时,是否会发生HCV再激活以及是否需要抗病毒治疗尚无共识,需要个体化评估。本文通过临床药师参与1例FL合并丙型肝炎患者免疫化疗方案制订的病例分析,运用循证药学的方法探讨B细胞NHL合并HCV感染患者免疫化疗的安全性以及抗HCV治疗的可行性,为临床用药提供依据。

1 病例资料

患者,男,61岁,身高169 cm,体质量54 kg,体表面积1.64 m²,2015年11月29日因“NHL化疗4月余”入院。2015年7月患者因“腹股沟淋巴结肿大”行腹股沟淋巴结活检,病理提示:FL(3B级),CD20(+,即阳性),BCL-2(+),BCL-6(+),癌基因c-myc(+),细胞核增殖抗原Ki67约80%。骨髓穿插+骨髓活检提示:淋巴瘤未见骨髓侵犯。建议行R-CHOP方案化疗,但患者因经济原因仅行CHOP方案(与R-CHOP方案比较没有利妥昔单

^Δ 基金项目:常州市科技计划项目(No.CY20120025)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0519-81087178。

E-mail: duoduo_1133@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0519-81087178。E-mail: bjj4461@163.com

抗)化疗6周期,化疗2周期后采用正电子发射计算机断层显像(PET-CT)评价疗效为部分缓解(PR),4周期后复查评价疗效维持PR,6周期后复查评价疗效仍为PR。目前为了行利妥昔单抗靶向治疗入院。

既往史:丙型肝炎病史30余年,未予特殊治疗。否认高血压、糖尿病史,否认结核、血吸虫病史,否认手术外伤输血史,否认食物及药物过敏史。

辅助检查:2015年11月12日HCV核糖核酸(HCV-RNA)定量 8.51×10^6 U/mL(外院检测)。

入院诊断:NHL(滤泡3B级,颈部+腋窝+纵隔+肝胃间隙+腹膜后+盆腔+腹股沟淋巴结,CD20(+),HCV(+),Ki67约80%)。

2 治疗过程与结果

入院后积极完善相关检查,11月30日血常规提示:白细胞(WBC) 2.45×10^9 L⁻¹↓(低于正常范围),嗜中性粒细胞(ANC) 1.11×10^9 L⁻¹↓,血红蛋白(HgB)97.0 g/L↓,血小板(PLT) 66.0×10^9 L⁻¹↓;生化常规提示:丙氨酸转氨酶(ALT)98 U/L↑(高于正常范围),天冬氨酸转氨酶(AST)110 U/L↑,总胆红素(TBIL)15.3 μmol/L,直接胆红素(DBIL)8.1 μmol/L↑,碱性磷酸酶(ALP)74 U/L,γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)171 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)527 U/L↑;凝血常规、尿常规基本正常;病毒学检查提示:HCV-RNA定量 $>5.0 \times 10^7$ U/mL;乙肝表面抗原(HBsAg)(-,即阴性),乙肝表面抗体(HBsAb)(+),乙肝e抗原(HBeAg)(-),乙肝e抗体(HBeAb)(+),乙肝核心抗体(HBcAb)(+),HBV-DNA定量<最低检测限;梅毒螺旋体抗体(-);人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体(-)。该患者拟行利妥昔单抗治疗,但合并丙型肝炎,能否行利妥昔单抗免疫化疗?是否需要抗HCV治疗?医师请临床药师就以上问题提出药学建议。临床药师查阅指南、文献后建议:(1)该患者转氨酶明显升高,血象三系不同程度降低,暂予护肝、升WBC、升PLT治疗为主。(2)待肝功能、血象好转后可行利妥昔单抗免疫化疗,但治疗过程中需密切监测肝功能及HCV-RNA载量。(3)在免疫化疗完成后,当患者淋巴瘤得到完全缓解后可考虑抗病毒治疗。

医师采纳临床药师建议。该患者11月30日起予多烯磷脂酰胆碱20 mL+异甘草酸镁150 mg+腺苷蛋氨酸1 000 mg静脉滴注每日1次护肝治疗,同时给予重组人粒细胞集落刺激因子300 μg皮下注射每日1次升WBC,重组人白细胞介素11皮下注射3 mg每日1次升PLT。12月4日复查血常规提示:WBC 13.59×10^9 L⁻¹↑,ANC 11.14×10^9 L⁻¹↑,HgB 98.0 g/L↓,PLT 107.0×10^9 L⁻¹↓;生化常规提示:ALT 58 U/L↑,AST 57 U/L↑,TBIL 14.7 μmol/L,DBIL 8.2 μmol/L↑,ALP 140 U/L↑,γ-GT 168 U/L,LDH 499 U/L↑。12月4日患者停重组人粒细胞集落刺激因子、重组人白细胞介素11,继续护肝治疗。在

排除禁忌后,立即给予利妥昔单抗600 mg静脉滴注,利妥昔单抗给药前1 h口服双氯芬酸钠缓释片75 mg、肌肉注射苯海拉明20 mg,治疗期间给予心电监护,患者未出现发热、寒颤等不适。12月5日患者一般情况尚可,未诉特殊不适,准予出院,出院带药给予甘草酸二铵肠溶胶囊。

3 分析与讨论

3.1 该患者行利妥昔单抗免疫化疗的可行性

该患者入院后查HCV-RNA定量 $>5.0 \times 10^7$ U/mL,肝功能指标ALT 98 U/L↑、AST 110 U/L↑,提示患者HCV阳性且出现了轻度的肝功能损伤。由于利妥昔单抗能再激活乙型肝炎病毒,严重情况下甚至会导致乙型肝炎的暴发,因此临床医师对于该患者使用利妥昔单抗后的风险有所顾虑。此时,临床药师就该患者能否行利妥昔单抗免疫化疗、免疫化疗后HCV-RNA定量是否会显著升高、肝功能是否会进一步受损等问题查阅了相关文献。

Ennishi D等^[3]为了研究B细胞NHL合并HCV患者接受R-CHOP化疗期间HCV-RNA水平的变化,共纳入81例患者,其中5例HCV-RNA定量阳性,HCV-RNA定量 $9.7 \times 10^4 \sim 3.2 \times 10^6$ U/mL。化疗前ALT、AST处于正常范围。5例患者均接受了利妥昔单抗375 mg/m²化疗,每周1次,共8周。结果显示,5例患者HCV-RNA定量在R-CHOP化疗期间及化疗后均明显升高,HCV-RNA定量 $1.1 \times 10^6 \sim 1.5 \times 10^7$ U/mL,其中1例患者ALT(522 U/L)、AST(550 U/L)也显著升高。

Ennishi D等^[4]随后进行了较大样本量的研究,纳入533例DLBCL患者,HCV(+)131例(23.7%),HCV(-)422例(76.3%),所有患者接受R-CHOP免疫化疗,监测治疗前及免疫化疗完成后6个月的ALT、AST,同时监测诊断DBCLC时及治疗1、6个月后的TBIL、ALB、PLT等。结果显示,HCV-RNA定量在免疫化疗期间显著升高($P=0.006$)。多变量分析显示,HCV感染是发生严重肝毒性的重要因素($P<0.001$),HCV(+)患者治疗前转氨酶水平是严重肝毒性重要危险因素($P<0.001$)。建议HCV(+)患者行R-CHOP免疫化疗期间,应密切监测肝功能以及HCV-RNA载量^[5]。

Zaky AH等^[6]的研究发现,加入利妥昔单抗是HCV(+)DLBCL患者发生严重肝毒性的重要因素,建议HCV(+)DLBCL患者免疫化疗时应密切监测肝功能,尤其是治疗前肝酶升高的患者。Manal A等^[7]亦建议常规使用利妥昔单抗联合化疗的HCV(+)DLBCL患者应密切监测可能出现的肝毒性。

综上,该患者可以行利妥昔单抗免疫化疗,但入院时由于ALT和AST均高于正常范围,考虑到利妥昔单抗治疗后患者可能出现严重的肝毒性,因此建议先予护肝治疗,待ALT和AST降低、肝功能好转后再行利妥昔单抗免疫化疗,且治疗过程中需密切监测肝功能及

HCV-RNA 载量。

3.2 该患者是否需要抗 HCV 治疗

B 细胞 NHL 合并 HCV 的患者是否需要抗 HCV 治疗,由患者的组织学分类决定。按组织学分类,B 细胞 NHL 包括小淋巴细胞淋巴瘤、FL、DLBCL、边缘区淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤等亚型。不同的组织学侵袭性不同,其中,FL 是最常见的惰性亚型,DLBCL 是最常见的侵袭性亚型。

3.2.1 惰性 BCL 一项多中心临床试验^[8]研究了抗 HCV 治疗在 HCV 相关的低级别 B 细胞 NHL 中的作用。患者给予聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)- α 2b+利巴韦林抗病毒治疗至少 6 个月,共 12 例患者可评价疗效,其中 7 例完全缓解(CR),2 例部分缓解(PR),2 例疾病稳定(SD),1 例疾病进展(PD),其中 CR+PR 占可评价患者的 75%。结果显示,淋巴瘤疗效与 HCV 血液病毒的降低或消失显著相关($P=0.005$),建议 HCV(+)低级别 BCL 患者应加用抗病毒治疗。Arcaini L 等^[9]对 1996—2009 年使用抗 HCV 治疗惰性 BCL 的 16 篇文献的分析结果显示,惰性 BCL 患者给予干扰素 α (IFN- α)、IFN- α 2b+利巴韦林、PEG-IFN+利巴韦林等方案抗病毒治疗,HCV 病毒生物学特征及淋巴瘤病情得到不同程度的缓解。因此,惰性 BCL 合并 HCV 患者应积极抗病毒治疗,抗病毒治疗前明确 HCV-RNA 基因分型。

3.2.2 侵袭性 BCL 侵袭性 BCL 中抗病毒治疗似乎没有标准的免疫化疗治疗有效,可能是因为获得的额外突变导致抗原依赖丢失,这可能也是疾病更具有侵袭性的原因。尽管有个案报道为预防或治疗暴发性肝炎,在免疫化疗的同时抗病毒治疗,但由于血液学毒性较大,免疫化疗同时予 PEG-IFN+利巴韦林通常不可行。

有研究者改良了给药方式:DLBCL 给予 6~8 周期 R-CHOP 免疫化疗,当免疫化疗有反应后再序贯给予 PEG-IFN+利巴韦林 3 个月,结果发现,患者耐受性良好且病毒清除率高。一项回顾性分析^[10]显示,25 例 HCV(+)NHL 患者免疫抑制化疗达到 CR 后接受序贯抗病毒治疗,8 例患者得到了持续病毒应答(SVR);达到 SVR 患者未出现 NHL 复发,HCV 病毒生物学特征没有缓解的患者有 29% 出现复发。而且多变量分析显示,接受抗病毒治疗患者具有更好的无病生存期(DFS)($P=0.016$)。Visco C 等^[11]建议 HCV(+)DLBCL 患者考虑在免疫化疗完成后、淋巴瘤得到缓解后给予抗病毒治疗,从而确保大多数 HCV(+)DLBCL 患者给予标准的免疫化疗,而不是剥夺患者淋巴瘤治愈的可能。

综上,该患者为 3B 级 FL,更具侵袭性,治疗通常参照 DLBCL 的方案,因此不建议患者行利妥昔单抗免疫化疗同时给予抗 HCV 的治疗。建议先完成 6~8 周期利妥昔单抗免疫化疗,当淋巴瘤得到完全缓解后再考虑加用抗病毒治疗,希望在防止肝炎爆发的同时能长期较好地控制淋巴瘤。

4 结语

本病例是 1 例 FL 3B 级、HCV-RNA 定量 $>5.0\times 10^7$ U/mL 的患者,入院拟行利妥昔单抗免疫化疗。临床药师从患者免疫化疗后 HCV-RNA 是否升高、是否会出现严重的肝毒性、如何进行监护、是否需要抗 HCV 治疗、何时开始抗 HCV 治疗等问题出发,查阅指南和文献后提出建议,与医师共同制定了合理的、个体化治疗方案。该患者在护肝治疗、肝功能好转后给予了利妥昔单抗 375 mg/m² 治疗,过程顺利。患者出院后继续口服保肝药物,嘱其院外监测肝功能,按时入院行利妥昔单抗治疗,定期复查 HCV-RNA 载量。此案例表明,临床药师通过积极参与患者的药物治疗,可以使医师充分了解临床药师在药物治疗团队中的作用^[12-13]。

参考文献

- [1] NCCN. *Clinical practice guidelines in oncology-b cell lymphoma: 2018 version* 2[EB/OL].[2018-02].http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
- [2] NIETERS A, KALLINOWSKI B, BRENNAN P, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6):1879-1886.
- [3] ENNISHI D, TERUYI Y, YOKOYAMA M, et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(1):59-62.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12):1961-1979.
- [5] ENNISHI D, MAEDA Y, NIITSU N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis[J]. *Blood*, 2010, 116(24):5119-5125.
- [6] ZAKY AH, BAKRY R, EL-SAYED MI, et al. Impact of treatment-related toxicity on outcome of HCV-positive diffuse large B-cell lymphoma in rituximab era[J]. *Hematology*, 2014, 19(7):412-416.
- [7] SALAH-ELDIN MA, EBRAHIM MA, EL-SADDA W. Clinical outcome of HCV-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-based chemotherapy[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(11):1903-1911.
- [8] VALLISA D, BERNUZZI P, ARCAINI L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, b-cell, non-hodgkin's lymphoma: a multicenter italian experience[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(3):468-473.
- [9] ARCAINI L, MERLI M, VOLPETTI S, et al. Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy[J].

血液病患者侵袭性真菌感染危险评分系统的建立^Δ

孙海燕*,刘飞宇,张雷,赵莉,徐磊(烟台毓璜顶医院药学部,山东烟台 264000)

中图分类号 R978.1+1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1270-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.29

摘要 目的:建立识别血液病患者侵袭性真菌感染(IFI)高风险人群的危险评分系统。方法:对2008年1月—2015年12月200例诊断为IFI患者的病例资料和同时期200例对照病例进行危险因素调查,对可能的危险因素进行单因素及Logistic多因素回归分析,筛选出IFI的危险因素并分别赋值。建立IFI风险评分系统,运用接收者工作特征曲线(ROC)评价该评分系统的效能。运用该评分系统对2016年1—6月的103例患者(验证组)进行评分,并比较各得分组IFI发生率。利用评分系统对18例高危患者(干预组)进行干预。结果:社区获得性感染、中性粒细胞降低、真菌感染病史、糖皮质激素、广谱抗菌药物(加酶抑制剂、糖肽类、喹诺酮类、氨基糖苷类和碳青霉烯类)是IFI的危险因素($P<0.001$),根据回归系数分别赋分17、10、39、14、14。IFI风险评分系统分为低、中、高危(评分分别为0~30、31~40、 ≥ 41 分),ROC的AUC为0.916。验证组患者低、中、高危组患者IFI发生率分别为3.0%、10.7%、62.5%,高危组显著高于低、中危组($P<0.05$)。干预组患者IFI发生率为16.7%,与验证组的高危组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:该评分系统区分危险分层能力良好,可有针对性地帮助临床医师识别IFI高风险人群,指导对患者的及时干预。**关键词** 血液病患者;侵袭性真菌感染;评分系统;效能分析;广谱抗菌药物;干预

Establishment of Scoring System for Risk Factors of Invasive Fungal Infection in Patients with Hematologic Diseases

SUN Haiyan, LIU Feiyu, ZHANG Lei, ZHAO Li, XU Lei (Dept. of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong Yantai 264000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a risk scoring system for identifying invasive fungal infection (IFI) patients with hematologic diseases. **METHODS:** Risk factors were investigated among 200 patients diagnosed with IFI and 200 control patients at the same time from Jan. 2008 to Dec. 2015. The single factor analysis and Logistic multivariate regression analysis were conducted for potential risk factors to screen and assign risk factors of IFI. The risk scoring system of IFI was established, the performance of scoring system was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. Using the scoring system, 103 patients of validation group were scored during Jan. to Jun. in 2016. The incidence of IFI in each group was compared. 18 high-risk patients were intervened by the scoring system. **RESULTS:** Community acquired infection, the reduction of neutrophils, fungal infection history, corticosteroids and broad-spectrum antibiotics (Enzyme inhibitors, glycopeptides, quinolones, aminoglycosides and carbapenems) were risk factors of IFI ($P<0.001$), and the score of them were 17, 10, 39, 14, 14 according to the regression coefficients. IFI risk scoring system was divided into low, medium and high risk (scoring 0-30, 31-40, ≥ 41), AUC of ROC curve was 0.916. The incidence of IFI in low-risk, medium-risk and high risk groups were 3.0%, 10.7% and 62.5%, high-risk group was significantly higher than low and medium-risk groups ($P<0.05$). The incidence of IFI was 16.7% in intervention group, there was statistical significance compared to high-risk group of validation group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** This scoring system shows good ability to distinguish risk stratification. It can help clinicians identifying IFI high-risk groups and timely guiding timely intervention for patients.

KEYWORDS Patients with hematologic diseases; Invasive fungal infection; Scoring system; Efficacy analysis; Broad-spectrum antibiotics; Intervention

Clin Dev Immunol, 2012. DOI: 10.1155/2012/638185.

[10] LA MURA V, DE RENZO A, PERNA F, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Hepatol*, 2008, 49(4): 557-563.

[11] VISCO C, FINOTTO S. Hepatitis C virus and diffuse lar-

ge B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32): 11054-11061.

[12] 张海英,任晓蕾,李玉珍.临床药师参与1例术后感染患者的抗感染治疗实践[J]. *中国药房*, 2012, 23(30): 2870-2872.

[13] 金秉中.临床药师参与1例扁桃体癌患者化疗方案的制订和药学监护[J]. *中国药房*, 2017, 28(26): 3723-3725.

^Δ 基金项目:烟台市科技发展计划项目(No.2012069)

* 副主任药师。研究方向:药物流行病学和临床药学。电话: 0535-6691999-82605。E-mail: Shy99626@163.com

(收稿日期:2018-01-11 修回日期:2018-03-15)

(编辑:邹丽娟)