

1 例预防性使用地塞米松后出现奥沙利铂急性过敏反应的文献复习

司倩, 陈楠, 葛春丽

(南方医科大学附属郑州人民医院 临床药学科, 郑州 450000)

【摘要】目的: 回顾性分析预防性使用糖皮质激素仍然出现奥沙利铂过敏反应的可能原因及预防措施。**方法:** 回顾性分析奥沙利铂急性过敏反应的可能机制、相关因素及不良反应的预防措施。**结果:** 奥沙利铂急性过敏反应可能是 IgE 介导的 I 型过敏反应, 年轻、女性、既往应用过奥沙利铂、累积剂量达 $600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 以上、低剂量地塞米松预处理等均是奥沙利铂过敏反应的高危因素, 高剂量的地塞米松可降低奥沙利铂再次发生过敏反应的发生率及严重程度。**结论:** 有高危因素的患者在应用奥沙利铂时, 应预防性给予高剂量地塞米松和 5-HT₃ 受体阻断剂, 为避免再次过敏, 可使用奥沙利铂脱敏治疗。

【关键词】 奥沙利铂; 地塞米松; 机制; 高危因素; 预防措施

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)05-0090-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.021

One case of acute anaphylaxis induced by oxaliplatin with prophylactic use of dexamethasone: case report and literature review

SI Qian, CHEN Nan, GE Chun-li

(Department of Clinical Pharmacy, Affiliated Zhengzhou People's Hospital, Southern Medical University, Zhengzhou 450000, China)

【Abstract】Objective: This study was designed to explore the reason and prevention measures of acute anaphylaxis of oxaliplatin with use of dexamethasone in advance. **Methods:** The pathogenesis, related factors and prevention measures of side effects were analyzed retrospectively. **Results:** Acute anaphylaxis induced by oxaliplatin may be mediated by IgE mediated type I anaphylaxis, younger, female, already received oxaliplatin, oxaliplatin cumulative dose $>600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ and prophylactic use of low-dose dexamethasone were high risk factors of acute anaphylaxis induced by oxaliplatin. However, the incidence and degree of acute anaphylaxis induced by retreated with oxaliplatin were declined by high-dose dexamethasone. **Conclusion:** High-dose dexamethasone and 5-hydroxytryptamine-3 antagonist should be used in patients with high risk factors in advance, and acute anaphylaxis could be avoided by oxaliplatin desensitization therapy.

【Key words】 oxaliplatin; dexamethasone; pathogenesis; high risk factors; prevention measures

急性药物过敏反应在临床诊疗过程中较为常见, 其发生机制比较复杂, 一般与免疫介导的反应有关。大多数患者病情较轻, 停药及对症处理后可缓解, 也有严重并发症甚至致死的报道。奥沙利铂是一种新一代的铂类化疗药物, 主要用于结直肠癌的化疗。其常见的不良反应有肢端麻木、贫血、粒细胞减少、恶心呕吐等, 也有支气管痉挛、低血压及过敏性休克的报道。一般预防性给予地塞米松可降低急性过敏反应的发生率。笔者对预防性给予地塞米松后仍出现奥沙利铂急性过敏反应的文献进行

查阅综述, 以期临床合理用药提供依据。

奥沙利铂是第三代铂类药物, 其水溶性较高^[1], 不良反应相对较少, 且与顺铂、卡铂之间无交叉耐药现象^[2], 目前在结直肠癌、胃癌、卵巢癌及头颈部肿瘤中应用较多^[3-6]。但与其他铂类药物相比, 奥沙利铂外周神经毒性及过敏反应的发生率较高。

1 病例资料

患者, 女, 67岁, 因“确诊卵巢癌4年余”于2017年9月12日入院。患者4年余前行“双侧

【收稿日期】2018-03-19

【作者简介】司倩, 主管药师; 研究方向: 肿瘤化疗药物规范化使用及不良反应监测工作; E-mail: s5310123@163.com

卵巢及子宫全切除术+大网膜切除术+盆腔及腹主动脉旁淋巴结清扫术”,术后病理示:双侧卵巢乳头状浆液性囊腺癌,淋巴结转移35/42,并见多发转移。术后行多西他赛+奈达铂方案化疗6周期,期间曾出现Ⅳ度骨髓抑制。后反复给予紫杉醇+卡铂化疗。2年前病情进展给予伊立替康+奥沙利铂化疗1周期,因腹泻严重,未继续化疗。1年前出现进展反复给予多西他赛+奈达铂,环磷酰胺+吡柔比星+氟尿嘧啶化疗,末次化疗时间距今3个月余。现患者出现腹水,为求进一步治疗入院。

药物过敏史:对青霉素类及头孢菌素类药物过敏。实验室检查:血常规及肝肾功能无异常。

9月15日患者给予吉西他滨+奥沙利铂化疗,具体为:吉西他滨1.7 g, ivgtt, d1, d8+奥沙利铂220 mg, ivgtt, d1(江苏恒瑞, 170701AF, 奥沙利铂220 mg溶解于250 mL 5%葡萄糖注射液中,滴注5 h);奥沙利铂化疗前给予地塞米松磷酸钠针5 mg, iv, st;并予以奥美拉唑针+托烷司琼针抑酸止吐,还原型谷胱甘肽针预防性保肝治疗。

患者在滴注奥沙利铂针约5 min时出现胸闷、心悸、呼吸困难,喉头痉挛、水肿疼痛,喉部发出轻微“咯咯”声响。测血压为78/45 mmHg,心率每分钟124次。立即停止输注奥沙利铂,给予高流量氧气吸入,地塞米松针10 mg, iv, st+肾上腺素针0.5 mg, ih, st+多索茶碱0.2 g, ivgtt, st。约10 min后患者症状逐渐好转,喉头堵塞症状减轻。0.5 h后患者不适症状全部消失,呼吸平稳,心电监护示血压92~106/56~70 mmHg,心率每分钟78~80次,呼吸每分钟16~18次,血氧饱和度99%。9月16日患者心电监护平稳,给予撤机,患者未再出现呼吸不适症状。

2 讨论

2.1 不良反应相关性评价

该患者本周应用奥沙利铂+吉西他滨化疗,在使用奥沙利铂前已给予地塞米松预处理,但在输注奥沙利铂的过程中出现急性过敏反应,此时吉西他滨已输注完毕。停药后给予对症处理,患者症状逐渐缓解;且奥沙利铂说明书不良反应中有急性过敏反应的症状。因此,根据药品不良反应相关性评价标准,考虑患者出现急性过敏反应可能为奥沙利铂所致。

2.2 奥沙利铂导致急性过敏反应的可能机制

奥沙利铂过敏反应的发生率约为10%~23.8%^[7-10],奥沙利铂导致过敏反应的机制目前尚不明确,通常认为奥沙利铂过敏反应的机制为Ⅰ型超敏反应,Ⅱ型超敏反应较少见。Ⅰ型过敏反应主要由特异性IgE抗体介导产生,可分为速发型和迟发型,速发型一般在再次接触药物后数秒至数十分钟内发作,主要是由抗原抗体结合引起的功能异常,严重时仍有过敏性休克甚至死亡的可能;迟发型一般在机体再次接触药物后数小时后发作,持续24 h后逐渐消退,症状以局部炎症反应为主,也可能导致某些功能异常^[11]。Ⅱ型超敏反应主要由IgG或IgM抗体介导产生,在补体、吞噬细胞和NK细胞参与下,引起的以细胞溶解或组织损伤为主的反应。

该患者在奥沙利铂输注后约5 min出现过敏症状,而且既往应用过奥沙利铂,更像是IgE介导的Ⅰ型过敏反应^[12]。

2.3 奥沙利铂发生过敏反应的高危因素

既往文献报道显示,与奥沙利铂过敏相关的危险因素主要有以下几项:年龄、性别、多线治疗(二线或以上)、累积剂量达600 mg·m⁻²以上、单次用药剂量大、低剂量地塞米松预处理等^[13-17],但结论不一。杜春霞等^[18]研究显示,较高的身高/体表面积与奥沙利铂轻度过敏有关,而低ALT及低CCr均易导致患者重度过敏。Seki等^[19]研究显示,女性、既往过敏史和低乳酸脱氢酶与轻度过敏有关,高中性粒细胞、低单核细胞计数与重度过敏有关。

该患者女性,既往应用过奥沙利铂,现行多线治疗,使用5 mg地塞米松预处理,且有青霉素及头孢菌素类药物过敏史,是本次出现急性过敏反应的高危因素。

2.4 奥沙利铂过敏反应的预防

由于奥沙利铂过敏反应的机制尚不清楚,因此其预防具有一定的难度。有研究显示,预防性给予5-羟色胺受体Ⅰ阻断剂和糖皮质激素等抗过敏药物可降低部分患者使用奥沙利铂的再次过敏^[20];相对于中等剂量地塞米松,大剂量地塞米松(20 mg)能显著降低奥沙利铂的过敏反应^[21];另外有研究显示延长奥沙利铂输注时间能减轻部分患者使用奥沙利铂的再次过敏的概率和严重程度^[22],但并不能完全避免过敏反应的发生。若患者必须使用奥沙利铂化疗,奥沙利铂脱敏治疗是唯一减少其过敏反应的

方法^[23]。临床药师经查阅文献建议奥沙利铂脱敏治疗的药物溶液配制方法如下(以总用量150 mg为例):0.015 mg奥沙利铂加入100 mL 5%葡萄糖注射液输注60 min;接着以0.15 mg奥沙利铂加入100 mL 5%葡萄糖注射液输注60 min;继续使用1.5 mg奥沙利铂加入100 mL 5%葡萄糖注射液输注60 min;给予15 mg奥沙利铂加入100 mL 5%葡萄糖注射液输注60 min;最后给予133.335 mg奥沙利铂加入500 mL 5%葡萄糖注射液输注120 min^[24]。

3 小结

奥沙利铂引起过敏反应的机制尚不明确,高剂量的地塞米松(20 mg)和5-羟色胺受体I阻断剂以及延长奥沙利铂输注时间能降低患者使用奥沙利铂的再次过敏。奥沙利铂脱敏治疗是唯一减少其过敏反应发生的方法。

【参考文献】

- [1] Mehmood R K. Review of cisplatin and oxaliplatin in current immunogenic and monoclonal antibody treatments[J]. *Oncol Rev*, 2014, 8(2):256-263.
- [2] Kuo D Y, Blank S V, Christos P J, et al. Paclitaxel plus oxaliplatin for recurrent or metastatic cervical cancer: a New York Cancer Consortium Study[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(3):442-446.
- [3] Petrioli R, Pascucci A, Francini E, et al. Neurotoxicity of FOLFOX-4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(1):105-111.
- [4] Ray-Coquard I, Weber B, Cretin J, et al. Gemcitabine-oxaliplatin combination for ovarian cancer resistant to taxane-platinum treatment: a phase II study from the GINECO group[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(4):601-607.
- [5] Bando H, Yamada Y, Tanabe S, et al. Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3):919-926.
- [6] Rabinowits G, Bhupalam L, Miller D M, et al. Fixed-dose every-other-week capecitabine and oxaliplatin for refractory squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339(2):148-151.
- [7] Kim M Y, Kang S Y, Lee S Y, et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: clinical features and risk factors in Koreans[J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2012, 13(4):1209-1215.
- [8] Ichikawa Y, Goto A, Hirokawa S, et al. Allergic reactions to oxaliplatin in a single institute in Japan[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(9):616-620.
- [9] Wang J H, King T M, Chang M C, et al. Oxaliplatin-induced severe anaphylactic reactions in metastatic colorectal cancer: case series analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(38):5427-5433.
- [10] Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience[J]. *Oncology*, 2009, 76(1):36-41.
- [11] 龚非力. 医学免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2007:129-132.
- [12] Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, et al. Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(15):2262-2267.
- [13] Kim B H, Bradley T, Tai J, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review[J]. *Oncology*, 2009, 76(4):231-238.
- [14] Shao Y Y, Hu F C, Liang J T, et al. Characteristics and risk factors of oxaliplatin-related hypersensitivity reactions[J]. *J Formos Med Assoc*, 2010, 109(5):362-368.
- [15] Mori Y, Nishimura T, Kitano T, et al. Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX[J]. *Oncology*, 2010, 79(1/2):136-143.
- [16] Kim M Y, Kang S Y, Lee S Y, et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: clinical features and risk factors in Koreans[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4):1209-1215.
- [17] Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014(15):1.
- [18] 杜春霞, 陈闪闪, 洪若熙, 等. 肿瘤患者发生奥沙利铂过敏反应的危险因素分析[J]. *山东医药*, 2014, 54(24):93-95.
- [19] Seki K, Senzaki K, Tsuduki Y, et al. Risk factors for oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2011, 8(3):210-215.
- [20] 赵阳, 安欣, 向晓娟, 等. 中国结直肠癌患者奥沙利铂过敏反应的临床特征[J]. *癌症*, 2010, 29(1):102-105.
- [21] Kidera Y, Satoh T, Ueda S, et al. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin[J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(3):244-249.
- [22] Bhargava P, Gammon D, McCormick M J. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin[J]. *Cancer*, 2004, 100(1):211-212.
- [23] Castaminza G, Delaborbolia J M, Goikoetxea M J, et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents[J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2011, 21(2):108-112.
- [24] 陈喆, 戴媛媛, 李国辉. 奥沙利铂所致过敏反应的药学服务[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(4):2081-2085.