

多次使用利妥昔单抗致3级过敏反应一例

梁永利^{1,2}, 杨宏昕¹, 唐崑^{2*}

1. 内蒙古自治区人民医院 药学处, 呼和浩特 010017; 2. 中日友好医院 药学部, 北京 100029

【摘要】 3级过敏反应是利妥昔单抗少见却严重的不良反应, 本文报道1例66岁抗中性粒细胞胞质抗体相关性肾小球肾炎患者, 使用激素加利妥昔单抗治疗, 前6次输注利妥昔单抗后未出现严重不良反应, 第7次接受利妥昔单抗后出现3级过敏反应, 抢救成功后未再给予该药, 提示多次利妥昔单抗治疗仍然需注意过敏反应。

【关键词】 利妥昔单抗; 过敏反应; 药品不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)11-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.020

Grade 3 allergic reaction after repeated use of Rituximab: a case report

LIANG Yong-li^{1,2}, YANG Hong-xin¹, TANG Kun^{2*}

1. Department of Pharmacy, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China; 2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

利妥昔单抗(Rituximab, RTX)是一种人鼠嵌合性免疫球蛋白G1单克隆抗体, 能特异性地与跨膜抗原CD20结合, 启动免疫反应介导B细胞溶解, 减少循环抗体的产生, 减轻机体免疫反应。基于此原理, 理论上体液免疫参与致病效应的肾小球疾病都可采用利妥昔单抗作为治疗方法之一。目前研究证实利妥昔单抗治疗有效的肾小球疾病包括抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关小血管炎肾损害、原发性膜性肾病等^[1]。近年来利妥昔单抗的应用范围不断扩大, 在肾内科的使用也越来越广泛, 其所致的药品不良反应也引起人们的关注。

1 病例介绍

患者, 女, 66岁, 2018年4月4日因间断咳嗽、咳痰、发热2月余就诊于中日友好医院呼吸科, 化验血肌酐228 $\mu\text{mol/L}$, 给予莫西沙星抗感染, 症状无改善, 之后血肌酐进行性升高, 最高至529.9 $\mu\text{mol/L}$, 24 h尿蛋白定量1.24 g, 逐渐出现水肿, 尿量减少, 血压升

高, 于2018年4月24日转入该院肾内科。进入肾内科后给予对症治疗, 患者血肌酐进行性升高, 最高838.4 $\mu\text{mol/L}$, 血管炎抗体谱抗中性粒细胞胞浆抗体:pANCA(1:10)阳性、抗髓过氧化物酶抗体49 U/mL, 2018年4月25日行B超引导下肾穿刺活检术, 肾脏病理提示:Ⅲ型新月体肾炎(ANCA相关性肾小球肾炎肾损伤)。2018年4月26日加用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg, 静脉滴注, 每日1次抑制免疫, 共13 d后改为口服甲泼尼龙片40 mg 每日1次, 并先后2次应用静脉滴注人免疫球蛋白(pH为4)20 g, 每日1次, 连续5 d, 2018年6月6日甲泼尼龙减量至36 mg, 每日1次。复查情况:2018年6月7日血肌酐158.6 $\mu\text{mol/L}$ 、血红蛋白101 g/L, 24 h尿蛋白定量0.39 g。2018年6月13日、6月20日、6月27日、7月4日, 分别静脉滴注利妥昔单抗注射液100 mg, 共4次, 输液过程中四肢均出现少量红色高出皮肤的皮疹, 无其他不适症状, 经生理盐水冲管约30 min, 减慢滴速继续用药, 症状均减轻或消失, 未给予抗过敏等处理。甲泼尼龙片每半月减量4 mg, 后2018年8月16日复查

*通信作者: 唐崑, E-mail: tangkun7332@126.com

24 h尿蛋白0.13 g(尿量2100 mL),血肌酐139.9 $\mu\text{mol/L}$ 。2019年12月11日、12月26日分别给予利妥昔单抗100 mg静脉滴注治疗原发病。

2020年1月8日为再次输注利妥昔单抗入院,入院后先给予地塞米松磷酸钠注射液5 mg、盐酸苯海拉明注射液20 mg预处理,后予利妥昔单抗100 mg+250 mL 0.9%生理盐水输注,速度为100 mg/h,输注10 min后(输入约40 mL),患者突然出现抽搐、憋喘症状,患者腰部、四肢等处出现大片红色高出皮肤的皮疹,呕吐胃内容物约300 mL,立即停止利妥昔单抗静脉滴注,予地塞米松磷酸钠注射液5 mg入壶静脉滴注抗过敏治疗,予10 L/min面罩吸氧,当时体温36.5℃,心率80次,呼吸20次,血压101/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),神清,咳出白色黏痰,出汗明显,四肢末梢湿冷,予盐酸异丙嗪注射液25 mg肌内注射抗过敏,予葡萄糖氯化钠注射液500 mL静脉滴注扩容,1 h后患者上述症状好转,剩余利妥昔单抗液体未再静脉输注。病情平稳后出院。

2 讨论

2.1 不良反应关联性评价

该例患者静滴利妥昔单抗注射液约10 min,出现严重的过敏反应,根据《世界过敏组织严重过敏反应指导意见2020》^[2]及《常见不良事件评价标准(CTCAE) 5.0版》^[3]该患者为3级过敏反应。根据原国家食品药品监督管理总局颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》^[4],对该例不良反应进行关联性评价。①输液反应在静脉滴注利妥昔单抗10 min左右出现,存在时间相关性;②利妥昔单抗致严重过敏反应已有相关报道^[5];③出现过敏反应后立即停用利妥昔单抗,给予抗过敏等对症治疗后症状好转;④患者好转后剩余药液丢弃,未再次使用该药;⑤患者入院时无皮疹、恶心呕吐等表现,发生过敏反应前使用过4种药物,其中骨化三醇胶丸、金水宝片已连续使用数月,地塞米松磷酸钠注射液及苯海拉明注射液属于预防利妥昔单抗过敏反应的药物,这些药物未见与利妥昔单抗不良相互作用及致严重过敏反应的报道,故可排除以上药物。因此,利妥昔单抗注射液与该例严重输液反应的关联性评价为很可能。

2.2 过敏反应可能机制

本例患者前6次利妥昔单抗用药时,输液过程中四肢均出现少量红色高出皮肤的皮疹,无其他不适症状,经生理盐水冲管,减慢滴速继续用药,症状均减轻或消失,未给予抗过敏等处理。但第7次使用利妥昔单抗后出现严重过敏反应,目前机制不明。

有报道输液反应为淋巴细胞在应用单克隆抗体、细胞因子等治疗或感染后出现活化、溶解,并释放大量的细胞因子所导致的一组临床综合征^[6]。也有报道过敏反应大多数与利妥昔单抗(抗体)和淋巴细胞上的CD20(抗原)之间的抗体-抗原相互作用导致这些细胞释放细胞因子有关^[7-9]。也有推测其机制可能为在输注利妥昔单抗后,炎症细胞因子显著增加,特别是肺血管中白细胞介素的增加可能导致缺氧和呼吸损害,从而诱发呼吸困难相关症状^[10]。该患者有喘憋的症状,也有可能跟该机制有关。

土耳其报道1例6岁男孩在第3次注射利妥昔单抗(375 mg/m²)后几分钟内出现嘴唇和眼眶周围肿胀、窒息感觉和全身出现红疹,考虑为过敏反应^[11]。Vultaggio等^[12]曾报道1例46岁的患者第1个疗程(1 g×2次)顺利静脉滴注完利妥昔单抗。第2个疗程静脉滴注利妥昔单抗时,患者出现瘙痒、恶心、腹痛、轻度呼吸窘迫和喉咙紧缩感。第3个疗程静脉滴注利妥昔单抗时出现支气管痉挛、低血压(80/40 mm Hg)、荨麻疹、腹痛和眩晕,检测到血清抗利妥昔抗体、抗药物抗体(anti-drug antibodies, ADAs)。表明利妥昔单抗作为了一种抗原。证明了肾脏细胞(辅助型T细胞2)和体液(免疫球蛋白E)对利妥昔单抗均有反应,并提示I型超敏反应可能是细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)的另一种机制。有报道在使用利妥昔单抗治疗类风湿关节炎的患者中,有8.6%和11.8%的患者检测到利妥昔单抗的抗药物抗体ADAs^[13-14]。在一项研究中,Einarsson等^[15]发现,大约11%的患者在静脉输注利妥昔单抗治疗后6个月出现抗药物抗体ADAs。结合该患者的临床症状和文献报道,利妥昔单抗是一种球蛋白,很有可能作为一种抗原,诱发了过敏反应。

据报道利妥昔单抗的主要不良反应为输液反应,且主要发生在首次输注时0.5~2 h内,首次用药输注反应发生率最高,为77%(其中Ⅲ~Ⅳ级输注反应发生

率为7%);后续每次输注不良反应发生率逐渐下降^[16-17],但是该患者在第7次静滴利妥昔单抗时,虽然也使用抗过敏药进行了预处理,静脉滴注速度也已降至100 mg/h,但患者仍然出现严重过敏反应,立即停药,抗过敏治疗后患者转归。而且该患者使用的100 mg为小剂量利妥昔单抗,依然出现了严重过敏反应,提示即使患者已使用过该药数次且小剂量用药,依然存在发生严重过敏反应的风险,医药护人员应该加强用药监测提高警惕。

【参考文献】

- [1] 付平,苟慎菊.利妥昔单抗在肾脏疾病中的应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(1):50-51.
- [2] 高琦,段菊,徐保平,等.世界过敏组织严重过敏反应指导意见2020解读[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(6):431-437.
- [3] 美国卫生及公共服务部.常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版[EB/OL](2017-11-27)[2021-06-20].<http://guide.medlive.cn/>.
- [4] 国家药品监督管理局药品评价中心,国家药品不良反应检测中心.药品不良反应报告和监测管理办法[S/OL].(2011-07-11)[2021-06-20].https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_bmgz/201702/t20170221_40428.html.
- [5] 朱昆,于倩,郭义明,等.再次输注利妥昔单抗致严重不良反应1例[J].武警医学,2018,29(11):1091-1093.
- [6] 陈净,李剑.利妥昔单抗的罕见不良反应[J].药物不良反应杂志,2010,12(5):321-324.
- [7] Dillman R O. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy[J]. Cancer Metastasis Rev, 1999, 18(4):465-471.
- [8] Dillman Robert O, Hendrix Carolyn S. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment[J]. Support Cancer Ther, 2003, 1(1):38-40.
- [9] Isabwe G A C, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes[J]. J Allergy Clin Immun, 2018, 142(1):159-170.
- [10] 薛鸿林,陈曦,费燕.一例利妥昔单抗致淋巴瘤患者呼吸困难的病例分析[J].药学服务与研究,2020,20(2):154-156.
- [11] Bayram M T, Soylu A, Kavukçu S. Rituximab-induced serum sickness and anaphylaxis in a child with nephrotic syndrome[J]. Turk J Pediatr, 2020, 62(5):884-888.
- [12] Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Drug-specific Th2 cells and IgE antibodies in a patient with anaphylaxis to rituximab[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2012, 159(3):321-326.
- [13] Thurlings R M, Teng O, Vos K, et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(2):409-412.
- [14] Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(1):129-138.
- [15] Einarsson J T, Evert M, Geborek P, et al. Rituximab in clinical practice: dosage, drug adherence, Ig levels, infections, and drug antibodies[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(12):2743-2750.
- [16] 甘戈,孙骏.例利妥昔单抗药品不良反应事件报告分析[J].药学与临床研究,2012,20(1):80-83.
- [17] Legeay C, Bittencourt H, Haddad E, et al. A retrospective study on infusion-related reactions to rituximab in a heterogeneous pediatric population[J]. Pediatr Pharmacol Ther, 2017, 22(5):369-374.

收稿日期:2021-06-21

本文编辑:郭美晨