·药物安全与合理应用·

北京市近16年利妥昔单抗致严重不良反应统计分析

张春燕[1],邢丽秋[2],钟　蕾[2],任晓蕾[1],封宇飞[1]
(1 北京大学人民医院药剂科,北京 100044;2 北京市药品不良反应监测中心,北京 100024)

[摘要] **目的**:分析利妥昔单抗导致严重不良反应的特点,为临床合理使用利妥昔单抗提供参考。**方法**:对2003年1月—2019年3月北京市35例利妥昔单抗致严重不良反应报告进行回顾性分析。**结果**:35例严重不良反应中,男18例,女17例。患者平均年龄(60±17)岁。全身症状及呼吸系统损害并列居首位,发生时间在用药后30 min至7个月不等。不良反应结果导致死亡1例,病情加重4例,病程延长12例,对原患疾病影响不明显18例。**结论**:建议用药时对中老年患者及发生严重不良反应高危患者加强监测,一旦发生严重不良反应及时停药并积极治疗抢救,以保证用药安全。

[关键词] 利妥昔单抗;严重不良反应;北京市
[中图分类号] R969.3　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)07-0765-04

Analysis of rituximab-induced serious adverse drug reaction between 2003—2019 in Beijing

ZHANG Chun-yan[1], XING Li-qiu[2], ZHONG Lei[2], REN Xiao-lei[1], FENG Yu-fei[1]
(1 *Department of Pharmacy, People's Hospital, Peking University, Beijing* 100044, *China*;
2 *Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing* 100024, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the characteristics of serious adverse reactions (ADRs) caused by rituximab in order to provide reference for rational clinical use of rituximab. **Methods**: A total of 35 serious ADR reports associated with rituximab were collected in Beijing from 2003 to 2019 and further analyzed. **Results**: Among the 35 cases of serious ADRs, there were 18 males and 17 females involved. The average age of the patients was 60±17. Systemic symptoms and respiratory system damage ranked the first, and the occurrence time varied from 30 min to 7 mo after treatment. As a result of serious ADRs, 1 case died, 4 cases aggravated, 12 cases prolonged the course of disease, and 18 cases had no obvious effect on the original disease. **Conclusion**: The monitoring over middle-aged and elderly patients and serious ADR patients should be strengthened. If serious ADRs occur, the drug should be stopped in time, and the treatment and rescue should be actively taken so as to ensure the safety of the drug application.

[**Key words**] rituximab; severe adverse drug reaction; Beijing

利妥昔单抗是全球第一个被批准用于临床治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)的单克隆抗体,是一种人/鼠嵌合型抗CD20单克隆抗体,靶向正常和恶性B淋巴细胞的CD20抗原。研究表明,利妥昔单抗主要与前期和成熟B细胞表面的CD20抗原结合,从而导致细胞溶解[1]。

一般认为利妥昔单抗是一种相对安全的治疗药物,其表现出的不良反应通常是比较温和的,严重药物不良反应包括输液相关反应(如细胞因子释放综合征和肿瘤溶解综合征)、间质性肺病、乙肝病毒再激活等[2]。

国内外有关利妥昔单抗导致的严重不良反应报道不多,本文对2003年1月—2019年3月近16年北京市收集到的35例利妥昔单抗引起的严重不良

[作者简介] 张春燕,女,副主任药师,研究方向:临床药学。E-mail:zhangchy66@163.com。
[通讯作者] 封宇飞,男,主任药师,研究方向:药物经济学,循证药学。联系电话:(010)88325752,E-mail:fengyufei@126.com。

反应进行回顾性分析,对不良反应发生特点及规律进行总结,旨在为临床更加安全地使用利妥昔单抗提供参考。

资料与方法

1 资料

选择通过国家药品不良反应监测系统上报的北京市利妥昔单抗不良反应报告,检索得到 2003 年 1 月至 2019 年 3 月药品不良反应报告,筛选不良反应报告程度为“严重”的报告共 35 例。

2 方法

采用回顾性研究分析方法,对利妥昔单抗作为怀疑药品上报的严重报告中患者的一般情况、用药情况、临床表现、发生时间、因果关系、转归情况等进行统计分析。依据自 2011 年 7 月 1 日起施行的国家《药品不良反应报告和监测管理办法》规定,严重不良反应是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:① 导致死亡。② 危及生命。③ 致癌、致畸、致出生缺陷。④ 导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤。⑤ 导致住院或者住院时间延长。⑥ 导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的。本研究纳入资料至少符合上述所指内容的其中 1 项。

结 果

1 严重报告数量及比例

近 16 年间共收到利妥昔单抗严重药品不良反应报告 35 例,占报告总数的 9.36%。

2 一般情况

35 例利妥昔单抗严重不良反应报告中,男 18 例,女 17 例。患者平均年龄(60 ± 17)岁,年龄最大 84 岁,最小 6 岁。各年龄段人数及所占百分比见表 1。既往有药物过敏史 4 例,占 11.43%,无药物过敏史 25 例,占 71.43%,不详 6 例,占 17.14%。

表 1 35 例严重利妥昔单抗所致不良反应年龄分布

年龄组	男性患者例数	女性患者例数	合计例数	构成比/%
0 ~ 10 岁	0	1	1	2.86
11 ~ 20 岁	0	1	1	2.86
31 ~ 40 岁	1	1	2	5.71
41 ~ 50 岁	2	0	2	5.71
51 ~ 60 岁	4	4	8	22.86
61 ~ 70 岁	5	3	8	22.86
71 ~ 80 岁	5	7	12	34.29
81 ~ 90 岁	1	0	1	2.86
合计	18	17	35	100.0

3 用药情况

35 例患者均为静脉滴注给药,单次给药剂量范围为 100 ~ 700 mg,其中给药剂量 600 mg 20 例,100 mg 10 例,200 mg 2 例,700 mg 2 例,500 mg 1 例。用药方法均为静脉滴注,*qd*。35 例患者均未给予预防用药。

4 发生严重不良反应累及器官系统

35 例利妥昔单抗严重不良反应累及部位及临床特点见表 2。其中全身症状及呼吸系统损害并列居首位,分别有 12 和 12 例,占 34.29%,共占 68.58%。全身症状主要表现为过敏性休克、过敏样反应、肿瘤溶解综合征,呼吸系统表现为呼吸衰竭、肺炎、肺泡炎、间质性肺病、肺间质纤维化、肺损伤。消化系统损害为第 3 位,共 4 例患者,占 11.43%,主要表现为乙肝再激活、肝细胞损害、严重腹痛、腹水。其次分别为血液系统损害、泌尿系统损害、循环系统损害及皮肤系统损害,具体见表 2。

表 2 利妥昔单抗致严重不良反应累及系统或器官及临床表现

累及的系统/器官	主要临床表现	例数	构成比/%
全身症状	过敏性休克、过敏样反应、肿瘤溶解综合征	12	34.29
呼吸系统	呼吸衰竭、肺炎、肺泡炎、间质性肺病、肺间质纤维化、肺损伤	12	34.29
消化系统	乙肝再激活、肝细胞损害、严重腹痛、腹水、乙肝病毒阳性	4	11.43
血液系统	骨髓抑制、粒细胞缺乏症、血小板减少症、血红蛋白下降	3	8.57
泌尿系统	肾损伤	2	5.71
循环系统	室上性心动过速	1	2.86
皮肤系统	带状疱疹	1	2.86
合计		35	100.00

5 严重不良反应发生时间

35 例不良反应发生时间不同,最短的在用药后 30 min 发生,最长的为用药后 7 个月,开始给药后 1 ~10 d 内发生例数最多,共 8 例,占有时间记录患者(除发生时间不详)的 28.57%,具体见表 3。

表 3 35 例利妥昔单抗严重不良反应发生时间分布

时间	例数	构成比/%
30 ~60 min	3	8.57
1 ~2 h	7	20.00
1 ~10 d	8	22.86
10 ~30 d	6	17.14
1 ~7 个月	4	11.43
不详	7	20.00
合计	35	100.00

6 严重不良反应类型及对原患疾病的影响

35 例严重不良反应病例涉及 5 种类型,导致死亡的 1 例,危及生命的 6 例,导致其他重要医学事件的 6 例,导致显著的或永久的人体伤残或器官功能损伤的 4 例,导致住院或住院时间延长的 18 例。对原患疾病的影响,导致死亡 1 例,病情加重 4 例,病程延长 12 例,对原患疾病影响不明显 18 例。

讨　论

在人群分布方面,82.86% 严重不良反应发生在 50 岁以上的中老年患者,可能由于中老年患者身体基础状况逐渐降低,更易发生不良反应。老年人肌体脂肪比重增加;心脏、脑、肝脏、肾脏等重要器官功能相对降低等病理生理特点导致老年患者更容易发生严重不良反应[3]。

35 例严重不良反应中,全身表现与呼吸系统表现分别为 12 例患者,分别占 34.29%。全身表现主要为过敏样反应及过敏性休克,发生在给药后 30 ~ 110 min。发生过敏性休克的 1 例患者为非霍奇金淋巴瘤患者,男,70 岁,体重 63 kg,汉族,既往无药品不良反应史,无家族药品不良反应史。患者在用药前未给予预防用药,静脉滴注 100 mg 利妥昔单抗,用药后 1 h 患者出现明显畏寒寒战、胸闷不适,立即停药,给予葡萄糖酸钙小壶,异丙嗪 25 mg 肌注,地塞米松 4 mg 小壶。患者畏寒寒战缓解、稍有胸闷不适,40 min 后患者突发心脏骤停,心肺复苏抢救 30 min 后宣布临床死亡,导致临床死亡的直接原因是心肌缺血致心源性猝死。文献显示利妥昔单抗的输液相关全身反应频繁,从最常见的类流感症状到包括呼吸困难、支气管痉挛和缺氧、荨麻疹、低血压、血管水肿、支气管痉挛、肺浸润、急性呼吸窘迫综合征、心肌梗死、心室纤颤、心源性休克、类过敏反应和一些致命反应的严重细胞因子释放综合征[4]。

发生肿瘤溶解综合征的 1 例患者为慢性淋巴细胞白血病患者,发生于用药后 3 d,表现为肌酐、尿酸、乳酸脱氢酶和血钙明显升高,给予患者鲑鱼降钙素、水化及碱化尿液治疗后好转。文献报道肿瘤溶解综合征非常罕见(< 1/10 000),一般表现为急性肾功能衰竭、高血钾、低钙血症、高尿酸血症和/或由于利妥昔单抗诱导肿瘤溶解综合征引起的高磷血症,主要发生在有体积较大的肿瘤和有大量循环恶性细胞(≥25 000 mm^{-3})。因此,对于肿瘤溶解综合征发生风险因素增加的患者,需要进行密切监测并积极护理[5]。在全剂量化疗前可以给予小剂量利妥昔单抗预治疗以减轻肿瘤负荷,随后再给予全剂量化疗,可显著降低肿瘤溶解综合征的发生。

呼吸系统严重不良反应主要表现为呼吸衰竭、肺炎、肺泡炎、间质性肺病、肺间质纤维化、肺损伤。呼吸衰竭 1 例患者发生在用药后 2 h,其他表现发生在用药后 12 ~60 d,不良反应结果均为好转。文献报道利妥昔单抗与多种肺部疾病有关(3.7% ~10%),包括间质性肺疾病(0.01% ~0.03%),如脱屑肺泡炎和闭塞性细支气管炎组织性肺炎等[6]。

消化系统严重不良反应表现为乙肝再激活、肝细胞损害、严重腹痛、腹水。1 例患者出现乙肝病毒(HBV)再激活,发生于用药后 5 个月;1 例患者出现 HBV 阳性,发生在用药后 7 个月。文献报道可能由于患者使用利妥昔单抗后,免疫系统受到抑制,引起 HBV 激活。因此在开始治疗前应明确患者是否感染 HBV,并在治疗期间密切监测病毒载量。化疗前应用拉米夫定等药物进行预防可降低 HBV 再激活和急性肝炎的发生率。本研究中 2 例患者发生 HBV DNA 阳性及再激活时间发生于用药后 5 ~7 个月,提示临床用药后至少 1 年内应定期监测病毒载量。

35 例严重不良反应患者均未给予预防用药。利妥昔单抗说明书中明确指出应给予预防用药以有效预防不良反应的发生,例如:每次滴注利妥昔单抗前预先使用解热镇痛药(例如对乙酰氨基酚)和抗组胺药(例如苯海拉明),预先使用糖皮质激素,尤

其所使用的治疗方案不包括皮质激素时。同时在患者输液期间,备好肾上腺皮质激素、抗组胺药、肾上腺素等药物。对于容易出现恶心、呕吐等症状的患者,为了减轻胃肠道反应,可静脉推注止吐药治疗,且鼓励患者保持清淡、易消化、高维生素、高营养的进食原则。另外控制输液速度也非常重要,初次滴注起始速度为 50 $mg\cdot h^{-1}$,如无滴注毒性,每 30 min 增加 50 $mg\cdot h^{-1}$,直至最大速度 400 $mg\cdot h^{-1}$。有些发生不良反应的患者在减慢滴注速度后患者症状减轻或消失。

[参 考 文 献]

[1] PLOSKER GL, FIGGITTD P. Rituximab, a review of its use in non-Hodgkin' slymphoma and chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Drugs*, 2003, 63(8):803 - 843.

[2] ONRUST SV, LAMB HM, BARMAN BALFOUR JA. Rituximab [J]. *Drugs*, 1999, 58(1): 79 - 88.

[3] 龙丽萍, 周于禄, 阳国平. 309 例老年人严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(1): 26 - 30.

[4] KASI PM, TAWBI HA, ODDIS CV, *et al*. Clinical review: serious adverse events associated with the use of rituximab-a critical care perspective[J]. *Crit Care*, 2012, 16(4): 231.

[5] YANG H, ROSOVE MH, FIGLIN RA. Tumor Lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia[J]. *Am J Hematol*, 1999, 62(4): 247 - 250.

[6] NAQIBULLAH M, SHAKER SB, BACH KS, *et al*. Rituximab-induced interstitial lung disease: five case reports[J]. *Eur Clin Respir J*, 2015, 2: DOI:10.3402/ecrj.v2.27178.

[7] GEA-BANACLOCHE JC. Rituximab-associated infections [J]. *Semin Hematol*, 2010, 47(2): 187 - 198.

[8] TSUTSUMI Y, YAMAMOTO Y, ITO S, *et al*. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(21): 2344 - 2351.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 08 - 24