

## · 病例报道 · 病案分析 ·

# 西妥昔单抗注射液致严重过敏反应 1 例

朱建新 古今

(北京大学首钢医院药剂科 北京 100144)

关键词 西妥昔单抗;过敏反应;药品不良反应

中图分类号:R979.1 文献标识码:B

文章编号:1005-0698(2020)09-0652-02

## 1 病例资料

患者,男,50岁,2018年12月3日因直肠癌肝转移术后化疗入院。患者5个月前因便血就诊,肠镜提示直肠腺癌。1月余前全麻下行直肠癌前侧切除术(Dixon术),术后病理提示:直肠隆起型中分化腺癌,术后恢复顺利。1个月前复查肝脏MRI:肝S2/S5/S8/段多发结节,最大1.9 cm × 1.7 cm,于全麻下行肝脏肿瘤穿刺活检+射频消融术,术后穿刺及免疫组化结果提示:肠癌肝转移,基因检测RAS/BRAF为野生型。既往否认其他病史,否认其他用药及药物过敏史。入院体检:T 36.5℃,P 70次/min,R 19次/min,BP 110/70 mmHg。实验室检查:癌胚抗原(i2000)3.31 ng · ml<sup>-1</sup>,糖类抗原125 18.3 U · ml<sup>-1</sup>,糖类抗原199 4.6 U · ml<sup>-1</sup>。排除化疗禁忌后拟行mFOLFOX6(注射用奥沙利铂200 mg, ivd + 注射用亚叶酸钙500 mg, ivd + 氟尿嘧啶注射液750 mg, ivd) + 西妥昔单抗化疗。患者体表面积1.75 m<sup>2</sup>,计算西妥昔单抗用量为700 mg。12月5日,给予西妥昔单抗注射液(Merck KGaA,规格:20 ml : 100 mg,批号:242137)700 mg + 0.9%氯化钠注射液250 ml, ivd,滴速2 ml · min<sup>-1</sup>。使用该药后2 min,患者突发寒战、恶心呕吐、四肢抽搐、意识不清、呼吸困难、全身皮肤潮红伴大汗。立即停药,予以心电监护、吸氧治疗。体检:P 120~130次/min,BP 50~70/40~50 mmHg。立即予地塞米松磷酸钠5 mg, iv;盐酸肾上腺素1 mg, iv;盐酸多巴胺注射液180 mg持续泵入;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg, iv;葡萄糖注射液及葡萄糖酸钙注射液等抗过敏、补液扩容治疗。2 h后,P 90次/min,BP 100/60 mmHg,症状好转。观察72 h后未再出现不适,生命体征平稳。12月8日继续行mFOLFOX6方案化疗,未再次使用西妥昔单抗注射液,化疗后无明显不适。

## 2 讨论

本例患者既往无其他病史,使用西妥昔单抗注射液前未

用其他药物,输注该药2 min后出现严重过敏反应,有时间关联性。查看该药说明书及检索相关文献,西妥昔单抗引起严重过敏反应已有相关报道<sup>[1]</sup>。患者停用西妥昔单抗注射液,经抗过敏、补液扩容等积极对症治疗,2 h后症状好转。72 h后未再出现其他不适,生命体征平稳。根据国家药品不良反应中心药品不良反应/事件关联性评价标准<sup>[2]</sup>判断,本例患者出现的严重过敏反应很可能是由西妥昔单抗注射液引起。

西妥昔单抗为人鼠嵌合型的EGFR单克隆抗体,选择性与表皮生长因子受体(EGFR)结合,阻断受体相关激酶的活化,抑制细胞生长,诱导细胞凋亡,单用或联合化疗对RAS基因野生型的结直肠癌肝转移患者有很好疗效。该药具有免疫原性,进入体内后会引发抗原抗体反应,因此,首次滴注本品前,应接受抗组胺药和皮质类固醇药物治疗。查阅西妥昔单抗说明书及相关文献,该药最常见的不良反应为皮肤反应,约80%以上的患者可能发生皮肤反应,主要表现为疮样皮疹、瘙痒、皮肤干燥及脱屑、多毛症、指甲异常(如甲沟炎),个别患者还会出现皮肤坏死<sup>[3]</sup>、表皮松懈症<sup>[4]</sup>等严重皮肤反应。该药引起的皮肤反应虽较常见,但不具有致命性。此外,文献报道轻度至中度反应,如发热、寒战、头晕、呼吸困难等的发生率为13%,严重有致命性反应的发生率为2%,此类反应90%以上在初次用药后的几分钟内发生<sup>[5-7]</sup>。该药还可能导致消化道反应(发生率29.7%)和肝功能异常(发生率12.4%)<sup>[8]</sup>等。可能机制为患者用药前体内已经存在了西妥昔单抗的IgE抗体,IgE抗体可与西妥昔单抗的重链Fab部分的α-1,3-半乳糖残基特异性结合,从而产生严重的变态反应<sup>[9]</sup>。因此,不排除患者在用药前体内已存在西妥昔单抗的IgE抗体,用药后出现了严重反应。本品溶液中使用聚山梨酯80作为增溶剂,聚山梨酯80可引起超敏反应,尤其是类过敏反应,不需要抗体介导,首次用药即可发生,主要表现为皮损症状,如红斑、水肿、眼结膜充血等。也可伴有消化及呼吸循环系统症状,如恶心、呕吐、胸闷、心悸、呼吸困难等,严重的可导致休克,甚至死亡<sup>[10,11]</sup>。环境因素(如体外寄生虫叮咬)、过敏史、吸烟史、年龄、种族、额外治疗(如化疗或放疗)等可能都是西妥昔单抗引起该反应的因素<sup>[12,13]</sup>。而本例患者在初次用药前未按照说明书要求使用抗组胺药和皮质类固醇药物的治疗,增加了发生不良反应的风险。

过敏反应是西妥昔单抗的一种常见不良反应,严重过敏反应具有致命性,因此建议临床使用西妥昔单抗时应注意:①使用前应严格按说明书要求,进行抗组胺药和皮质类固醇药物治疗;②一旦发生严重反应,应立即并永久停药,进行紧急对症治疗;③已有可用于检测西妥昔单抗的IgE抗体的方法,建议临床采用,以便筛选出高危患者<sup>[9]</sup>,避免严重不良反

应发生,保障患者用药安全。

参 考 文 献

- 1 Ohshita N, Ichimaru Y, Gamoh S, et al. Management of infusion reactions associated with cetuximab treatment: A case report[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 6(6):853-855
- 2 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11-01) [2017-12-15] http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl201304nd/201304/t20130426-5436.html
- 3 Namiki T, Omigawa C, Nojima K, et al. Case of cetuximab-induced disseminated necrotic and maculopapular eruptions: Involvement of an epidermal growth factor receptor inhibitor with epidermal necrosis [J]. J Dermatol, 2018, 45(1):e3-e4
- 4 Omigawa C, Namiki T, Hashimoto T, et al. Cetuximab-induced epidermolysis revealed by multiple erosions [J]. Eur J Dermatol, 2018, 28(4):524-525
- 5 Palomar Coloma V, Bravo P, Lezghed N, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in head and neck patients [J]. ESMO Open, 2018, 3(5):1-6
- 6 Maeda T, Tatematsu M, Muro K. Incidence of infusion reactions induced by cetuximab chemotherapy [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2011, 38(6):963-966
- 7 Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions [J]. Oncologist, 2007, 12(5):601-609
- 8 刘颖, 李然, 张艳华. 2012年我院住院患者西妥昔单抗不良反应调查与分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(20):2445-2448
- 9 Arnold DF, Misbah SA. Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose $\alpha$ -1,3-Galactose [J]. N Engl J Med, 2008, 358(25):2735-2747
- 10 邱玲, 段为钢. 注射用聚山梨酯 80 的安全性分析[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(6):90-95
- 11 李佳, 金晶, 关翠雯, 等. 聚山梨酯 80 刺激肥大细胞 RBL-2H3 脱颗粒作用的评价[J]. 药物评价研究, 2010, 33(5):379-383
- 12 Pointreau Y, Commins SP, Calais G, et al. Fatal infusion reactions to cetuximab role of immunoglobulin e mediated anaphylaxis [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(3):334-335
- 13 Hopps S, Medina P, Pant S, et al. Cetuximab hypersensitivity infusion reactions: Incidence and risk factors [J]. J Oncol Pharm Pract, 2013, 19(3):222-228

(2020-04-09 收稿 2020-05-12 修回)

# 利巴韦林致老年新型冠状病毒肺炎患者急性贫血 1 例

郭洁茹 张锦文

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 武汉 430030)

**关键词** 利巴韦林; 贫血; 药品不良反应; 新型冠状病毒肺炎

**中图分类号**: R978.7 **文献标识码**: B

**文章编号**: 1005-0698(2020)09-0653-02

## 1 病例资料

患者,男,80岁,既往有2型糖尿病史20余年,冠心病史30年,4年前行心脏起搏器植入术,平素服用盐酸吡格列酮片 30 mg qd,阿司匹林肠溶片 100 mg qd 以及阿托伐他汀钙片 20 mg qd 治疗。因“发热、咳嗽 20 余天”于 2020 年 2 月 16 日入院治疗,诊断为:新型冠状病毒肺炎(重型)。入院体检:T 36℃,P 80 次/min,R 22 次/min,BP 154/112 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa);患者皮肤黏膜无黄染,两肺叩诊音清,呼吸音听诊不能。血常规:WBC  $7.67 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N 6.28  $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ (81.8%),L 12.4%,RBC  $4.34 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ,Hb 144 g  $\cdot L^{-1}$ ;肝肾功能、尿常规及大便常规未见明显异常。入院当天给予盐酸阿比多尔片 0.2 g,po,tid 抗病毒,盐酸莫西沙星注射液 400 mg,ivd,qd 抗感染,以及盐酸吡格列酮片、阿司匹林片、阿托伐他汀片治疗基础疾病。2 月 20 日患者仍有咳嗽,复查血常规:WBC  $5.20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N  $3.85 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (82.2%),L 13.0%,RBC  $4.27 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ,Hb 140 g  $\cdot L^{-1}$ 。加用利巴韦林注射液(天津金耀集团湖北天药药业股份有限公司,规格:1 ml:100 mg,批号 D31811171)500 mg+0.9%氯化钠注射液 250 ml,ivd,bid 抗病毒治疗。2 月 29 日患者咳嗽好转,复查血常规:RBC  $2.20 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ,Hb 72 g  $\cdot L^{-1}$ ,WBC  $5.20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N  $3.85 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;尿常规及尿潜血未见异常。3 月 2 日复查血常规:RBC  $2.53 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ,Hb 84 g  $\cdot L^{-1}$ ,WBC  $4.41 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,N  $2.90 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;尿常规及尿潜血未见异常。停用利巴韦林,并予红细胞悬液 2 u,ivd,qod,多糖铁复合物胶囊 150 mg,po,qd 改善贫血,其他药物治疗维持不变。3 月 7 日复查血常规:RBC  $2.97 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ,Hb 98 g  $\cdot L^{-1}$ 。停用红细胞悬液和多糖铁复合物胶囊,维持其他对症治疗 3 周后,Hb 升至 106 g  $\cdot L^{-1}$ ,两次咽拭子均为阴性,好转出院。

## 2 讨论

由于对新型冠状病毒的治疗尚缺乏经验,鉴于其病理特