

1 例利妥昔单抗引起间质性肺炎的药学监护

邱国栋¹ 郑洁婷¹ 蔡晓锐¹ 刘晓岚² (通讯作者)

1. 汕头大学医学院附属肿瘤医院临床药学室 广东 汕头 515041
2. 汕头市中心医院临床药学室 广东 汕头 515041

摘要:目的:探讨1例利妥昔单抗引起间质性肺炎的原因及药学监护。方法:针对该患者利妥昔单抗相关间质性肺炎的诊断、治疗、化疗方案调整等方面进行分析。结果:该患者的间质性肺炎与利妥昔单抗的使用密切相关;临床药师的参与有助于药品不良反应的判断及处理。结论:明确利妥昔单抗相关性间质性肺炎后,应尽早足疗程给予糖皮质激素治疗;对于出现利妥昔单抗相关性间质性肺炎的患者应停止利妥昔单抗治疗。

关键词:妥昔单抗;间质性肺炎;临床药师

1 pharmaceutical monitoring of interstitial pneumonia caused by rituximab

Guodong Qiu¹ Jieting Zheng¹ Xiaorui Cai¹ Xiaolan Liu² (corresponding author)

1. Clinical Pharmacy Department, Affiliated Cancer Hospital, Shantou University Medical College, Guangdong Shantou 515041
2. Clinical Pharmacy Department of Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong 515041

Abstract: Objective: To investigate the cause and pharmaceutical care of interstitial pneumonia caused by rituximab. Methods: Analysis of diagnosis, therapy and chemotherapy adjustment of interstitial pneumonia. Results: the interstitial pneumonia was closely related to the use of rituximab; the participation of clinical pharmacists was helpful to the judgment and treatment of adverse drug reactions. Conclusion: glucocorticoid therapy should be given in early adequate treatment; stop in patients with pneumonia.

Key words: Rituximab; Interstitial pneumonia; Clinical pharmacist

引言:

针对B细胞淋巴瘤表面CD20蛋白设计的首款单克隆抗体是利妥昔单抗,这种抗体目前已被普遍采用于癌症的临床医疗中,尤其是在结合CHOP疗法的情况下,它已成为治疗弥漫大B细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤的常规方案^[1]。利妥昔单抗作为生物药物,在日常临床治疗中普遍会引起的轻度不良效应为过敏,其它较为常见的副作用包括中性粒细胞减少症、血小板减少、头疼、肚子痛以及心跳不规则^[2]。而利妥昔单抗相关间质性肺炎的发病率尚未明确,最初的报道显示,该发病率非常低,仅为0.01%-0.03%^[3],然而,在利妥昔单抗上市后的病例报告分析中其发病率高达3.7% - 10%^[3-4]。由于间质性肺炎具有一定的隐匿性,如不及时处理,会对患者的呼吸系统、神经系统及循环系统造成严重影响。本文通过一例利妥昔单抗引起间质性肺炎的病例分析,阐述临床药师在药物不良反应的鉴别、处置及后续治疗等方面所起的作用,并为临床诊疗过程中处理同类不良反应提供参考。

1 病史摘要

患者,男,55岁,身高165cm,体重73kg,体表面积1.78m²。半年前因涕中带鲜血就诊,经鼻咽喉镜检查,病理诊断为(右鼻咽肿物)弥漫大B细胞淋巴瘤,CD20(+)、Bcl-6(+)、Ki-67(+ 60%);PET-CT检查提示颅底骨质、右颈V区淋巴结转移,双肺未见转移灶,既往未诉有肺部基础疾病。既往已接受R-CHOP方案(利妥昔单抗600mg ivgtt d1+ 环磷酰胺1.2g iv d1+ 表柔比星100mg ivgtt d1+ 长春新碱2mg iv d1+ 强的松100mg PO d1-d5)化疗四周期,每21天重复。第2周期化疗后复查鼻咽+颈部磁共振,疗效评价PR;第4

周期化疗后复查鼻咽+颈部磁共振,疗效评价CR。现化疗间歇期满,返院治疗。

上一周期化疗结束出院后,患者时感气喘,活动后加重,休息后缓解,偶有干咳,无涕中带血;入院后完善CT检查示:肺气肿、肺大泡、两肺散在磨玻璃影,余未见异常;体格检查示:未及胸膜摩擦感,叩诊清音,双肺上界正常,双肺呼吸音清,双下肺可及少许Velcro啰音,氧分压为:62mmHg,血氧饱和度为:82.0%,符合间质性炎症改变。患者体温(T)37.1℃,C反应蛋白(CRP)4.3 mg/L,降钙素原(PCT)0.1ug/L,结合患者的用药史及检查结果,通过与医生讨论后

考虑利妥昔单抗引起的间质性肺炎可能性大。遂暂停本周期的R-CHOP方案治疗，给予吸氧并注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80mg/d治疗；三天后该患者气喘症状较前好转，双肺未闻及明显啰音，氧分压：72 mmHg，血氧饱和度：90%，注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量减为40mg/d；激素治疗后第6天，患者诉气喘较前明显好转，双肺呼吸音清，未闻及明显干湿性啰音，氧分压：84mmHg，血氧饱和度：94%，激素治疗调整为醋酸泼尼松片25mg，qd，减量治疗三天后醋酸泼尼松片剂量调整为15mg，qd，治疗三天后患者诉活动后气喘加重较前明显，偶有咳嗽，临床药师考虑糖皮质激素减量速度过快，遂把醋酸泼尼松片剂量恢复为25mg，qd，服用七天后再次减至15mg，qd，气喘较前明显好转，复查胸部CT显示：肺气肿、肺大泡较前缓解，双肺透亮度增高，炎症较前吸收明显。激素治疗调整为醋酸泼尼松片10mg，qd，激素治疗90天后复查胸部CT显示：双肺病变基本完全消失，肺功能测试正常，氧分压为：89mmHg，血氧饱和度为：98%，将醋酸泼尼松片剂量调整为5mg，qd，服用7天后停药。考虑患者对原化疗方案治疗效果佳，重新行ECOG评分为1分，遂给予CHOP方案化疗，1月后复查胸部CT及评估患者肺功能，未见异常。

2 分析讨论

患者接受4周期R-CHOP方案治疗后出现气喘，活动后加重，偶有干咳，临床医生怀疑利妥昔单抗引起的间质性肺炎，并向临床药师咨询。临床药师经过查阅相关文献及指南，并结合患者病情，针对该患者利妥昔单抗相关间质性肺炎的诊断、治疗、化疗方案调整等方面作如下分析。

2.1 利妥昔单抗相关间质性肺炎的分析

药师对该患者的现病史及用药史进行分析判断可知：该患者接受此方案化疗前未见肺部基础疾病双肺转移灶，完成4周期R-CHOP方案治疗后出现气喘感，活动后加重，休息后缓解，查体：呼吸频率（R）25次/min，叩诊清音，双肺上界正常，听诊未及胸膜摩擦感，双肺呼吸音清，双下肺可及少许Velcro啰音，符合间质性肺病的临床表现^[5]；患者心率（HR）120次/min，血压（BP）131/87 mmHg，动脉血气：pH 7.37，血氧分压（PaO₂）62 mmHg，二氧化碳分压（PaCO₂）30 mmHg，氧饱和度82.0%，证实存在血氧不足；其肺部CT提示肺气肿、肺大泡、两肺散在磨玻璃影，影像学表现符合间质性改变。该患者利妥昔单抗的累积剂量为2400mg，与利妥昔单抗相关间质性肺病发生的累积剂量基本吻合。依据《抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家

共识》，药源性间质性肺病缺乏特异性诊断方法，易与肺部原发疾病或其他系统疾病引起的肺部症状混淆，需根据用药史、临床表现、实验室检验等综合分析并排除肺部感染等才能确诊^[6]。而利妥昔单抗相关性呼吸道症状的平均出现时间为3个月，即在第4个治疗周期时达到高峰，平均的累积剂量为1600mg/m²^[7]。综上，患者的呼吸道症状很可能由利妥昔单抗相关间质性肺炎引起。此外，该患者患者体温（T）37.1℃，C反应蛋白（CRP）4.3 mg/L，降钙素原（PCT）0.1ug/L，偶有干咳，无咳痰，血常规、肝肾功能、尿常规均未见异常，可排除肺部感染；目前所见，该病患的皮肤、关节与眼睛均无显著异常现象，胸部计算机断层扫描结果表明两侧肺门部位没有淋巴结增大或形成阴影的迹象，同时也不存在贫血或肝功能酶指标异常，据此可基本排除肺结节疾病的可能。

尽管有关于环磷酰胺在该病人所接受的化疗计划中可能诱发肺部间质性炎症的零星报告，但自从替换为CHOP疗程以来，便未观察到肺部损害的征象。这表明患者在服用利妥昔单抗后出现的肺部损伤与用药时间有着一定的相关性，这一点与“药物与肺部疾病因果关系评估修正标准”是一致的^[7]。综上所述，结合药品不良反应相关性评价标准^[8]，该患者出现的间质性肺炎与利妥昔单抗“很可能”有关。

2.2 利妥昔单抗相关间质性肺炎的处理

药师通过查阅相关文献发现：利妥昔单抗引起间质性肺炎的机制尚未明确，有学者认为该药可引起B细胞凋亡，激活补体并释放导致肺损伤的肿瘤坏死因子和细胞因子^[9]。治疗上除了吸氧对症处理外，早期给予糖皮质激素治疗尤为重要。

2.2.1 利妥昔单抗相关间质性肺炎的评估及治疗原则

对于利妥昔单抗引起的间质性肺炎应遵循以下治疗原则^[10]：（1）停用利妥昔单抗，（2）吸氧，（3）立即启用类固醇治疗，（4）对于中等症状患者（60mmHg < PaO₂ < 80 mmHg），除了暂停使用可疑药物及其他能引起肺损伤的药物和条件，应接受相当于0.5-1.0 mg/（kg·d）泼尼松剂量皮质类固醇类药物。根据该患者的临床表现及影像学检查结果，高度怀疑为利妥昔单抗引起的间质性肺炎，因此暂停R-CHOP方案治疗，并给予吸氧等对症支持治疗。依据日本“药物性肺损伤的诊断和治疗共识”中间质性肺炎症状的分级标准^[5]，该患者的血氧分压为62 mmHg，二氧化碳分压为30 mmHg，氧饱和度为82.0%，属中度症状的间质性肺炎，

给予糖皮质激素治疗。

2.2.2 糖皮质激素的使用剂量分析

依据“药物性肺损伤的诊断和治疗共识”，该患者属中度症状的间质性肺炎，初始治疗上给予甲泼尼龙 80mg, qd, 基本符合 0.5-1.0 mg/(kg·d) 的剂量标准。针对中度间质性肺炎初始剂量的治疗应持续 2-4 周，然后逐渐减量，糖皮质激素用量 > 30mg/d 时，每周应减量 5-10mg。如果肺损伤和低氧血症立即解决，糖皮质激素治疗可以在一到两个月内完成^[11]。该患者治疗三天后该患者气喘症状较前好转，双肺未闻及明显啰音，氧分压为：72mmHg，血氧饱和度为：90%，甲泼尼龙减量为 40mg/d；后改为泼尼松片 25mg, qd 治疗三天后逐渐减量为 15mg, qd，剂量调整后第四天患者诉活动后气喘较前加重，偶有咳嗽，临床药师考虑糖皮质激素减量速度过快，遂把醋酸泼尼松片剂量恢复为 25mg, qd, 服用七天后减至 15mg, qd, 气喘较前明显好转，复查胸部 CT 显示：肺气肿、肺大泡较前缓解，双肺透亮度增高，炎症较前吸收明显，激素治疗调整为醋酸泼尼松片 10mg, qd, 激素治疗三周后复查胸部 CT 显示：双肺病变基本完全消失，肺功能测试正常，氧分压为：89mmHg，血氧饱和度为：98%，将醋酸泼尼松片剂量调整为 5mg, qd, 三天后停药。患者出院一月后复查胸部 CT 并评估肺功能，未见异常。

2.3 停用利妥昔单抗

该患者经 R-CHOP 方案治疗后，第 2 周期疗效评价为 PR，第 4 周期疗效评价为 CR，可见患者对该方案的疗效确切，鉴于利妥昔单抗引起的间质性肺炎，临床医

生咨询药师，该患者的后续治疗能否继续给予利妥昔单抗治疗，剂量是否需要调整。研究表明，利妥昔单抗是间质性肺炎的独立危险因素^[12]，虽然此类型的间质性肺炎发生率较低，但一旦发生会严重延误弥漫大 B 淋巴瘤的治疗及转归，依据利妥昔单抗的药品说明书，在弥漫大 B 淋巴瘤治疗期间，不推荐利妥昔单抗减量使用。因此利妥昔单抗治疗弥漫大 B 淋巴瘤过程中出现间质性肺炎的患者，应终止该药的使用，而 CHOP 方案疗效确切，后续治疗可继续给予 CHOP 方案治疗，并在治疗过程中密切监测患者的肺功能。

3 临床药师建议及结果

根据以上分析，临床药师给予临床医生的建议如下：（1）该患者的间质性肺炎与利妥昔单抗的使用密切相关，按药品不良反应评价标准评价为“很可能”；

（2）根据患者的临床表现及相关检查指标，将该患者的间质性肺炎归为中度症状的间质性肺炎，从而确定糖皮质激素的起始剂量；（3）糖皮质激素减量过快可导致病情加重，因此该患者的糖皮质激素应按照每星期减少 5-10mg 的速度进行减量；（4）在弥漫大 B 淋巴瘤治疗过程中，利妥昔单抗不推荐减量使用，该患者的后续治疗不应选用含有利妥昔单抗的治疗方案。（5）制定该患者的肺功能监护计划：① 每周监测患者的氧分压及血氧饱和度；② 每月监测患者的肺弥散功能；③ 每月对患者进行影像学检查。临床医生对药师的以上建议予以采纳，在后期的监测及随访过程未再发现患者出现肺损伤表现。

总结与体会：

本例患者接受 4 周期 R-CHOP 方案治疗后出现间质性肺炎，药师经查阅文献后明确了间质性肺炎与利妥昔单抗的相关性，制定了间质性肺炎的治疗方案，规范了糖皮质激素的减量方案，并与医生进行良好的沟通，从而使患者的利妥昔单抗相关性间质性肺炎得到治愈。在后续的弥漫大 B 淋巴瘤治疗应避免使用含有利妥昔单抗的治疗方案，并制定肺功能监护计划，在后期的监测及随访过程未再发现患者出现肺损伤表现。尽管利妥昔单抗导致间质性肺炎的发生率较低，但因其具有高隐匿性及高危害性的特点，应引起临床的高度重视，在今后的利妥昔单抗治疗过程中应进一步加强医生与药师之间的合作，密切监护该药可能引起的间质性肺炎这一不良反应，一旦出现相关症状应立即停用该药，及时作出判断并尽早足量足疗程给予糖皮质激素治疗，此处理措

施也为今后处理同类不良反应提供参考。

参考文献：

- [1] SEHN L H, SALLES G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(9): 842-858.
- [2] NEPAL G, SHING Y K, YADAV J K, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: a meta-analysis [J]. Acta Neurol Scand, 2020, 142(5): 449-459.
- [3] HADJINICOLAOU AV, NISAR MK, PARFREY H, et al. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review [J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(4): 653-662.
- [4] LIU X, HONG XN, GU YJ, et al. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49(9):

1778-1783.

[5] PHILIPPE C, PHILIPPE B, ANNLYSE F, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. Clin Chest Med, 2004, 25 (3) 479-519.

[6] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7):693-702.

[7] LIOTE H, LIOTE F, SEROUSSI B, et al. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review [J]. Eur Respir J, 2010, 35(3):681-687.

[8] 魏晶, 王瑜歆. 药品不良反应报告因果关系评

价方法概述 [J]. 中国药物警戒. 2011, 8(10):600-603.

[9] Wijnsbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases [J]. Lancet. 2022 Sep 3; 400(10354):769-786.

[10] KUBO K, AZUMA A, KANAZAWA M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries [J]. Respir Investig, 2013, 51(4): 260-277.

[11] 孙博文, 董碧蓉. 糖皮质激素临床滥用现状及合理应用原则 [J]. 现代临床医学. 2014, 40(2):154-156.

[12] 吕慧娟, 董玲, 李维. 利妥昔单抗相关间质性肺炎的临床分析 [J]. 中国肿瘤临床. 2016, 43(7):291-297.

作者简介:

邱国栋, 男, 主管药师。研究方向: 肿瘤专业临床药学。

通讯作者: 刘晓岚, 女, 主管药师, 研究方向: 临床药学。