

# 帕博利珠单抗治疗后应用阿莫西林致斑丘疹1例

公 静<sup>1,2</sup>, 陈晓琳<sup>1</sup>, 刘雪丽<sup>1</sup>, 杨 璐<sup>2</sup>

1. 青岛市中心医院药学部 (山东青岛 266042)

2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科 (北京 100021)

**【摘要】** 1 例 64 岁男性右肺腺癌患者行化疗联合帕博利珠单抗治疗 2 周期后发生 4 级免疫介导肝损伤而住院治疗, 期间服用阿莫西林胶囊 0.5 g, q8h 治疗肺部感染, 用药约 10 h 后躯干部出现斑丘疹型药疹, 未行处理。第 2 天早上皮疹遍布躯干部及双上肢, 颜色加深。停用可疑药物阿莫西林胶囊, 给予苯海拉明 20 mg, im, 盐酸西替利嗪 10 mg, po, qd。第 3 天患者双上肢皮疹消失, 躯干部皮疹部分消退, 皮疹颜色变浅。第 6 天皮疹全部消失。患者既往多次服用阿莫西林, 均未发生过敏反应, 考虑本次出现阿莫西林致斑丘疹型药疹与帕博利珠单抗使用后引起的免疫状态过度激活有关。

**【关键词】** 帕博利珠单抗; 阿莫西林; 斑丘疹型药疹; 免疫激活

## One case of maculopapule induced by amoxicillin after pembrolizumab treatment

Jing GONG<sup>1,2</sup>, Xiao-Lin CHEN<sup>1</sup>, Xue-Li LIU<sup>1</sup>, Jun YANG<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Qingdao Central Hospital, Qingdao 266042, Shandong Province, China

2. Department of Pharmacy, National Cancer Center/National Cancer Clinical Medical Research Center/Cancer Hospital, and Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Jun YANG, Email: yangjun\_99@126.com

**【Abstract】** A 64-year-old male patient with right lung adenocarcinoma developed immune-mediated liver injury after treated with chemotherapy and pembrolizumab for 2 cycles and was hospitalized. While in hospital, the patient took amoxicillin capsule 0.5 g once every 8 hours to treat lung infection. After about 10 hours of medication, the patient developed maculopapular drug eruption without treatment. In the 2nd morning, The rash spread to the trunk and upper limbs and the color darkened. Amoxicillin capsule were discontinued which was considered to be related to maculopapular drug eruption and diphenhydramine 20 mg intramuscularly and cetirizine hydrochloride 10 mg orally once daily was given. On the 3rd day, the rashes on both upper limbs disappeared, and the rashes on the trunk partly subsided, and the color faded. on the 6th day, the rashes disappeared totally. The patient taken amoxicillin

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202301013

基金项目: 山东省第一批药品临床综合评价项目 (2021YZ014), 青岛中医药科研计划项目 (2020-zyy027)

通信作者: 杨璐, 硕士, 主任药师, Email: yangjun\_99@126.com

many times in the past had not developed an allergic reaction. It was considered that the maculopapular drug eruption induced by amoxicillin in this case was related with activation of immune status after pembrolizumab.

**【Keywords】** Pembrolizumab; Amoxicillin; Maculopapular drug eruption; Immune activation

帕博利珠单抗是一种程序化细胞死亡蛋白 (programmed cell death 1, PD-1) 抑制药, 被批准一线联合培美曲塞和铂类化疗适用于表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌, 为肺癌患者带来明显生存获益。由于帕博利珠单抗特殊的抗肿瘤机制, 使免疫系统的原有平衡被打破, 自身免疫过度激活。在这种免疫异常状态下, 可能会影响免疫介导的药物发生过敏反应。本文报道 1 例帕博利珠单抗治疗后应用阿莫西林发生斑丘疹型药疹的病例, 结合指南和文献报道分析不良反应的发生机制, 为临床安全用药提供参考。

## 1 病例资料

患者, 男, 64 岁, 诊断右肺腺癌 (cT4N3M1, IVB 期), 排除化疗禁忌后于 2021 年 3 月 15 日行化疗联合免疫治疗, 给予培美曲塞 800 mg ivd+ 卡铂 300 mg ivd+ 帕博利珠单抗 (默沙东公司, 批号: T025384) 200 mg, ivd, q21d。治疗结束后患者出现夜间体温升高, 最高达 38.3℃, 未处理自行恢复。4 月 6 日患者入院行第二周期治疗, 治疗方案调整为: 培美曲塞 800 mg ivd+ 帕博利珠单抗 (厂家批号同前) 200 mg, ivd, q21。4 月 15 日患者再次出现出现发热, 体温最高达 39℃, 门诊检查肝功能异常, 为行进一步治疗 4 月 17 日收入院。患者既往无肝炎病史, 无药物、食物过敏史。

入院后胸部 CT 结果考虑存在肺部感染。肝生化: ALT 2 912.1 U · L<sup>-1</sup>, AST 1 100.5 U · L<sup>-1</sup>, 总胆红素 (TBil) 19.8 μmol · L<sup>-1</sup>, 直接胆红素 (DBil) 9.3 μmol · L<sup>-1</sup>。血常规: WBC 13.02 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, C 反应蛋白 (CRP) 33 mg · L<sup>-1</sup>。其余检查无异常。考虑帕博利珠单抗导致的 4 级免疫介导肝损伤 (immune-mediated hepatitis, IMH), 给予甲泼尼龙 160 mg, ivd, qd, 人免疫球蛋白 20 g,

ivd, qd, 以及异甘草酸镁注射液、多烯磷脂酰胆碱注射液、双环醇片对症支持治疗; 同时予注射用头孢曲松 2 g, ivd, qd 治疗肺部感染。4 月 28 日复查肝生化: ALT 76.0 U · L<sup>-1</sup>, AST 52.8 U · L<sup>-1</sup>, TBil 14.2 μmol · L<sup>-1</sup>, DBil 4.1 μmol · L<sup>-1</sup>。患者肝功能逐渐好转, 停用人免疫球蛋白, 甲泼尼龙剂量调整为 40 mg qd。头孢曲松改为阿莫西林胶囊 (浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 批号: JD2003019) 0.5 g, po, q8h 序贯治疗。当日下午 5 时许, 患者出现躯干部皮疹, 颜色较浅, 无瘙痒及疼痛, 未处理。4 月 29 日上午 5 时, 患者躯干部及双上肢布满红色斑丘疹 (maculopapular exanthem, MPE), 未见水疱, 无皮温升高, 无瘙痒及疼痛, 黏膜未受累。停用阿莫西林胶囊, 给予苯海拉明 20 mg im, 盐酸西替利嗪 10 mg, po, qd。其他治疗药物继续使用。4 月 30 日患者双上肢皮疹消失, 躯干部皮疹部分消退, 皮疹颜色变浅。5 月 3 日皮疹全部消失, 停用盐酸西替利嗪片。5 月 6 日肝生化检查: ALT 35.7 U · L<sup>-1</sup>, AST 74.8 U · L<sup>-1</sup>, TBil 17.9 μmol · L<sup>-1</sup>, DBil 4.3 μmol · L<sup>-1</sup>, 患者肝功能基本正常, 一般情况稳定, 予以出院。此后患者未再使用帕博利珠单抗或其他免疫检查点抑制药 (immune checkpoint inhibitors, ICIs), 治疗方案调整为培美曲塞联合卡铂继续化疗, 未再出现 MPE。

## 2 讨论

对本例不良反应的关联性进行分析评价: 患者 MPE 发生于阿莫西林用药约 10 h 后, 存在时间相关性; MPE 是阿莫西林说明书中记载的过敏反应, 属于已知的不良反应; 停用阿莫西林胶囊并给予抗组胺药物治疗后明显好转; 患者其他合并用药 (甲泼尼龙、异甘草酸镁注射液、多烯磷脂酰胆碱注射液、双环醇片) 在发生 MPE 前后无变化, 基本排除以上药物所致。患者后续治疗继续使用培美曲塞和卡铂, 未发生 MPE。根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用

指南》中的不良反应关联性评价标准<sup>[1]</sup>, 评价阿莫西林胶囊与 MPE 的关联性为很可能。

近些年随着 ICIs 在肿瘤治疗中的广泛应用, 其引起的皮疹也常有报道。现有的临床研究结果显示, 接受帕博利珠单抗治疗的患者皮疹发生率为 34%~40%, 皮肤免疫治疗相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 发生的中位时间大约为 5 周<sup>[2]</sup>, 因此不能完全排除帕博利珠单抗引起迟发性皮疹反应的可能性。但患者自 2021 年 3 月 15 日起, 先后 2 次使用帕博利珠单抗, 至使用阿莫西林前未发生皮肤相关不良反应, 而患者阿莫西林用药约 10 h 后即发生 MPE, 考虑帕博利珠单抗导致 MPE 可能性较小。

患者既往曾多次服用阿莫西林均未发生过敏反应, 考虑本次 MPE 的发生与帕博利珠单抗治疗后患者免疫状态改变有关。阿莫西林引起的 MPE 多为 T 淋巴细胞介导的 IV 型过敏反应, MPE 的发生机制主要是药物或其代谢物可作为半抗原, 与蛋白质或肽共价结合而具有抗原特性, 诱发特异性免疫应答<sup>[3]</sup>。MPE 的发生与多种因素相关, 其中免疫状态与 MPE 发生有密切联系。研究表明在免疫改变的患者中如 EB 病毒感染、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染及自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, AD) 发生药疹的概率明显增加<sup>[4-6]</sup>。但其机制尚不明确, 可能与皮肤病灶中活化的 T 淋巴细胞增加及相关细胞因子如  $\gamma$ -干扰素和白介素 -2 水平和活性升高有关<sup>[7]</sup>。帕博利珠单抗是一种 PD-1 抑制药, 通过阻断 PD-1 与程序化细胞死亡配体 -1 (PD-L1) 的结合解除肿瘤细胞的免疫逃逸, 激活 T 细胞肿瘤免疫应答。应用帕博利珠单抗后, 可引起机体效应 T 细胞过度激活、调节性 T 细胞功能降低、 $\gamma$ -干扰素和炎症因子大量释放<sup>[8]</sup>。推测在帕博利珠单抗用药后使用阿莫西林可能增加皮疹发生风险, 其机制与病毒感染相类似。Utsunomiya 等<sup>[9]</sup>报道 1 例转移性黑色素瘤患者先后使用纳武利尤单抗和伊匹木单抗后出现高热伴全血细胞减少, 给予哌拉西林他唑巴坦和复方磺胺甲噁唑治疗后患者发生多形红斑型药疹并伴有黏膜受累, 认为 PD-1/ 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 通路的联合阻断使 T 细胞活性增加可能导致对特定药物的过敏反应。一项 Meta 分析提示帕博利珠单抗与其他容易诱发 Stevens-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson

syndrome, SJS) / 中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 的药物 ( $\beta$ -内酰胺类、非甾体类抗炎药) 联用可能会使 SJS/TEN 的发生时间提前<sup>[10]</sup>。此例 MPE 发生于 IMH 治疗期间, 此时效应 T 细胞过度激活, 生理性免疫耐受失衡, 患者服用阿莫西林后可能较正常情况下更容易发生过敏反应。后期随访获知, 患者出院后再次自服阿莫西林胶囊也未发生 MPE, 进一步证实了上述推测。

MPE 通常发生在服药后 1 周左右, 已致敏的个体最早可在 1~2 d 内发生<sup>[11]</sup>。皮疹呈多形性、猩红热样或者麻疹样, 初起于躯干和上肢, 渐趋融合, 间擦部位常见受累, 面部较少累及, 一般不累及黏膜, 常伴有瘙痒。MPE 一般症状较轻微, 通常不进展为更严重的药疹。治疗原则为停用诱发药物和对症治疗, 口服抗组胺药物和外用皮质类固醇对缓解皮疹症状和瘙痒有效<sup>[12]</sup>。对于伴有严重皮肤反应的患者可以短期全身应用足量的皮质类固醇治疗<sup>[13]</sup>。患者 MPE 发生于用药约 10 h 后, 起初斑疹颜色较浅后逐渐加深, 不伴瘙痒及疼痛, 未见黏膜受累。由于及时停用可疑药物并给予对症治疗, 患者皮疹症状较轻, 皮疹在第 5 天完全消退。但需注意的是该患者因 IMH 使用甲泼尼龙 40 mg qd, 治疗过程中发生 MPE, 提示皮质类固醇可能并不能完全预防 MPE 的发生。

ICIs 在临床使用过程中除本身会引起全身性 irAEs, 还会因为打破机体免疫耐受而增加免疫介导的药物过敏发生, 但这方面的研究和报道较少。本文提供 1 例帕博利珠单抗后应用阿莫西林导致 MPE 的处理和转归经过, 提醒临床重视 ICIs 治疗中免疫介导药物过敏的发生, 确保患者用药安全。

## 参考文献

- 1 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南 [S]. 2016, 68.
- 2 Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): v264-v266. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- 3 Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(5): 701-707. DOI: 10.1111/j.1365-

- 2125.2010.03764.x.
- 4 Pullen H, Wright N, Murdoch JM. Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis[J]. *Lancet*, 1967, 2(7527): 1176–1178. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)91893-4.
  - 5 Stokes SC, Tankersley MS. HIV: practical implications for the practicing allergist-immunologist[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107(1): 1–9; quiz 9–11. DOI: 10.1016/j.anai.2011.05.004.
  - 6 Watanabe Y, Yamaguchi Y. Drug allergy and autoimmune diseases[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(2): 179–184. DOI: 10.1016/j.alit.2022.02.001.
  - 7 Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis[J]. *Ann Pharmacother*, 2017, 51(2): 154–162. DOI: 10.1177/1060028016669525.
  - 8 Lozano AX, Chaudhuri AA, Nene A, et al. T cell characteristics associated with toxicity to immune checkpoint blockade in patients with melanoma[J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 353–362. DOI: 10.1038/s41591-021-01623-z.
  - 9 Utsunomiya A, Oyama N, Iino S, et al. A case of erythema multiforme major developed after sequential use of two immune checkpoint inhibitors, nivolumab and ipilimumab, for advanced melanoma: possible implication of synergistic and/or complementary immunomodulatory effects[J]. *Case Rep Dermatol*, 2018, 10(1): 1–6. DOI: 10.1159/000485910.
  - 10 吴迪 . 帕博利珠单抗致严重免疫相关皮肤不良反应的文献分析 [J]. *中国医院药学杂志* , 2022, 42(21): 2282–2287. [Wu D. Literature analysis of severe immune-related skin adverse reactions induced by pabrolizumab[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(21): 2282–2287.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.21.15.
  - 11 BircherAJ. Uncomplicated drug-induced disseminated exanthemas[J]. *Chem Immunol Allergy*, 2012, 97: 79–97. DOI: 10.1159/000335617.
  - 12 Tadicherla S, Ross K, Shenefelt PD, et al. Topical corticosteroids in dermatology[J]. *J Drugs Dermatol*, 2009, 8(12): 1093–1105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027937/>.
  - 13 Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(1): 33–40. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.08.039.

收稿日期: 2022年05月19日 修回日期: 2022年11月27日