

贝伐珠单抗致过敏性休克1例

刘静静, 康艳生, 王晓琴, 张伟, 张鹤凤, 王彤

榆林市第一医院(延安大学第二附属医院)药剂科(陕西榆林 719000)

【摘要】分析 1 例贝伐珠单抗致过敏性休克的临床特点和相关因素, 为临床安全用药提供参考。1 例右肺腺癌患者第 10 次使用贝伐珠单抗进行单药化疗, 出现心慌、气短、口唇发绀、指脉氧饱和度降低、心率加快、血压测不出、短暂全身抽搐和一过性心跳停止, 经抢救后患者痊愈, 并终止了贝伐珠单抗对原发病的治疗。贝伐珠单抗为低敏性药物, 但多疗程治疗的肿瘤患者应警惕严重的 / 罕见的过敏反应, 建议在具备抢救设施的环境中在使用。

【关键词】贝伐珠单抗; 过敏性休克; 药品不良反应; 病例报告

A case report of anaphylactic shock induced by bevacizumab

Jing-Jing LIU, Yan-Sheng KANG, Xiao-Qin WANG, Wei ZHANG, He-Feng ZHANG, Tong WANG

Department of Pharmacy, The First Hospital of Yulin (The Second Affiliated Hospital of Yan'an University), Yulin 719000, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Tong WANG, Email: 460493885@qq.com

【Abstract】To analyze the clinical characteristics and related factors of a case report of anaphylactic shock induced by bevacizumab and provide safe references for clinical prescriptions. The patient received single-agent chemotherapy with bevacizumab for the 10th time for right lung adenocarcinoma, which presented with symptoms such as palpitation, shortness of breath, cyanosis of the lips, decreased pulse oxygen saturation, increased heart rate, undetectable blood pressure, transient convulsions and transient cardiac arrest. After rescue, the patient recovered and stopped the treatment of bevacizumab monoclonal antibody. Bevacizumab has a low incidence of anaphylaxis, however the tumor patients with multiple courses of treatment should be alert to severe/rare allergic reactions. Therefore, it is recommended to use it in an environment with rescue facilities.

【Keywords】Bevacizumab; Anaphylactic shock; Adverse drug reactions; Case report

贝伐珠单抗是全球第一个上市的抗血管内皮细胞生长因子的单克隆抗体,因其靶点多、无需基因检测、安全性较好等特点而广泛的用于非小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌等多种晚期肿瘤的治疗,与此同时相关的药品不良反应也备受关注。本文就1例第10次使用贝伐珠单抗治疗后出现过敏性休克的病例进行报道并进行文献分析,旨在为临床提供用药参考。

1 病例资料

患者,男,52岁,身高172 cm,体重68 kg。确诊右肺癌2年余,为行第10次化疗于2022年1月6日来某院肿瘤诊疗中心门诊就诊。患者2019年5月因间断性头痛行头颅增强核磁提示考虑转移瘤,进一步检查确诊为右肺腺癌。给予吉非替尼250 mg qd 靶向治疗。2020年12月复查发现纵隔淋巴结转移,行基因检测EGFR及T790M突变阴性,开始贝伐珠单抗500 mg, d0;联合培美曲塞950 mg, d1;顺铂40 mg, d1~3 化疗6周期。复查发现药源性高血压,给予苯磺酸氨氯地平片5 mg, po, bid 降压治疗。抗肿瘤治疗疗效评价为疾病稳定,继续贝伐珠单抗维持治疗。2021年11月4日患者第9次使用贝伐珠单抗化疗,同时给予复方苦参注射液辅助抗肿瘤,在静脉输注贝伐珠单抗约15 min时出现寒战、高热,给予地塞米松后症状缓解,继续化疗,患者无不适症状。目前血压控制可。否认食物、药物过敏史。

本次入院体检: T 36.5 °C, P 82 次/min, R 20 次/min, BP 110/80 mmHg; 血常规、尿常规、血生化均未见异常; 凝血功能指标: PT 11.8 s, APTT 49.7 s; 肿瘤标志物: 癌胚抗原9.52 ng·mL⁻¹, 鳞状上皮细胞癌抗原0.52 ng·mL⁻¹, C 细胞角蛋白19 片段3.07 ng·mL⁻¹。胸部CT示: ①右上叶肺癌化疗后较前缩小; ②左肺下叶背段混杂磨玻璃影,左肺下叶后基底段磨玻璃密度影,较前变化不大,不排除早期肺癌可能,建议随诊观察; ③双肺间质性改变、右上叶钙化灶。临床诊断: ①右肺腺癌IV期,肺内转移,纵隔淋巴结转移; ②高血压。相关检查后给予0.9%氯化钠注射液250 mL+贝伐珠单抗注射液(齐鲁制药有限公司,批号:202110143KEA)500 mg ivd 单药化疗,滴注速度为0.25 mg·kg⁻¹·min⁻¹。输液约15 min时患者出现心慌、气短、大汗淋漓、口唇发绀,考

虑为贝伐珠单抗引起的过敏反应,立即停药,更换液体为复方氯化钠注射液500 mL ivd,监测指脉氧饱和度为60%,心率120次/min,电子血压计血压测不出。过程中患者出现短暂全身抽搐,一过性心跳停止。立即给予鼻导管吸氧(3 L·min⁻¹),盐酸肾上腺素注射液1 mg iv,地塞米松磷酸钠注射液10 mg iv。约2 min后患者指脉氧饱和度80%,心率95次/min,血压70/40 mmHg。约20 min后患者生命体征平稳: T 36.8 °C, P 84 次/min, BP 113/86 mmHg,指脉氧饱和度95%;无明显不适症状,建议停用贝伐珠单抗,更换化疗方案进行原发病的后续治疗。继续观察2 h,患者无任何不适,痊愈离院。

2022年4月患者再次因头痛、视物模糊入院,复查提示脑转移、左眼脉络膜转移可能,给予替雷利珠单抗200 mg, d1,安罗替尼12 mg, d1~14,白蛋白紫杉醇400 mg, d1,卡铂600 mg, d1 进一步抗肿瘤治疗。

2 讨论

该患者第10次接受贝伐珠单抗化疗,静脉滴注约15 min后出现过敏性休克,不良反应与用药存在合理的时间相关性;贝伐珠单抗说明书提示有超敏反应的风险,过敏性休克符合该药已知的药品不良反应类型;单药化疗不存在其他药物的影响;该患者诊断为肺腺癌,其病情进展无法解释上述症状的发生。因此,根据我国《药品不良反应报告和监测工作手册》中关联性评价原则^[1],评价本例患者的过敏性休克与贝伐珠单抗的关联性为很可能。根据《世界过敏组织严重过敏反应指导意见2020》^[2],该患者为5级严重过敏反应,根据《常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版》^[3]该患者为4级不良事件需要紧急治疗,因此终止该例患者贝伐珠单抗治疗。

贝伐珠单抗属于人源化的单克隆抗体,具有低免疫原性、低毒不良反应的优势,故用药前不需进行任何药物预处理,且临床研究显示贝伐珠单抗的严重不良反应发生率较低^[4-5]。余文韬等^[6]评价贝伐珠单抗国内外临床应用的安全性,发现其所致过敏反应属罕见的药品不良反应。裘琳等^[7]报道94例患者使用贝伐珠单抗的过敏发生率为10.64%,以轻度皮肤反应为主,均发生在5个月内。王明媚等^[8]发现贝伐珠单抗所致过敏反应

表现为输注中或结束后发热、寒战等症状，抗过敏处理后好转，未见严重过敏反应。加拿大不列颠哥伦比亚省肿瘤中心报告，使用贝伐珠单抗患者出现呼吸困难、皮疹、低血压或高血压、氧饱和度下降的输液反应 / 过敏反应发生率约为 5%^[9]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 报告，贝伐珠单抗在临床试验和上市后的研究报告显示，难以区分输液反应和过敏反应，但任何级别的输液反应均属罕见 (< 3%)，严重的输液反应发生率低于 0.2%，且临床表现为胸痛、寒战、缺氧和 3 级超敏反应 (支气管痉挛、低血压和血管性水肿)，多为即时反应，没有出现休克的症状^[10]。近期 1 篇关于贝伐珠单抗在癌症患者中应用安全性的系统综述显示，胃肠道穿孔、瘘管、出血、血栓栓塞等仍是其严重的、致命的药品不良反应^[11]。可见文献报道贝伐珠单抗过敏反应发生率差异较大，这可能与研究样本量和不良反应报告质量密切相关。目前尚未见贝伐珠单抗导致过敏性休克的报道，故本例过敏性休克属于罕见、严重的药品不良反应。

目前关于贝伐珠单抗致过敏反应发生的机制尚不完全清楚，多考虑是单克隆抗体进入机体循环血细胞、肿瘤细胞或聚集到肿瘤部位的效应细胞发生相互作用，促进炎性细胞因子释放导致产生广泛的反应症状^[12]，相关药物因素包括给药次数和给药速度等。

该患者前 8 次使用贝伐珠单抗，除发生药源性高血压外无其他药品不良反应的发生。第 9 次使用贝伐珠单抗化疗时出现寒战、高热，考虑不排除与合并使用复方苦参注射液有关，在给予地塞米松后继续贝伐珠单抗化疗，患者无不适症状。第 10 次单药化疗时出现过敏性休克，不排除是单克隆抗体的不良反应导致机体免疫耐受丧失，免疫原性降低，再次使用触发的免疫反应和非自身表位的反应^[13]。文献报道 1 例 66 岁卵巢癌患者第 1 周期使用贝伐珠单抗无明显不适，第 2 周期输注 3 min 后发生过敏反应，表现为颜面部和手掌瘙痒、红斑伴呼吸困难，给予抗组胺药、皮质类固醇和氧疗后恢复，考虑是癌症患者使用单克隆抗体产生的直接反应^[14]，可能不同于超敏反应常见的分类机制^[15]。贝伐珠单抗说明书记载输注时间与给药剂量无关，且文献报道贝伐珠单抗输注速度在 $0.5\sim 0.75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 内给药是安

全的，且为了提升患者满意度并降低医院给药相关成本可推荐提高输注速度^[12]，证明贝伐珠单抗的给药速度与过敏反应无关。也有报道称抗癌药物如单克隆抗体的过敏反应是其药物结构或制剂的成分被免疫系统识别为抗原，初次接触会产生特异性 IgE，使位于皮肤和黏膜表面以及循环嗜碱性粒细胞上的肥大细胞变得敏感，初次接触不会引发病状^[16-17]。当下次接触时，药物与 IgE 结合从而刺激炎性介质如组胺、白三烯和前列腺素的释放，诱导平滑肌收缩、毛细血管扩张和血管通透性改变，导致荨麻疹、皮疹、血管性水肿、支气管痉挛和低血压等过敏样症状发生^[18]。结合患者表现和文献报道，贝伐珠单抗是一种特异性蛋白，很可能作为一种抗原从而诱发了过敏反应，而与给药剂量和给药速度无关，推测与给药次数相关，提示临床贝伐珠单抗多次给药后也需关注其超敏反应的发生。

综上所述，贝伐珠单抗的安全性较高，严重的输液反应 / 过敏反应罕见，但多疗程治疗的肿瘤患者，使用单克隆抗体不应该低估其过敏发生率，提示临床医生应该高度认识到单克隆抗体的过敏风险，尽量在具备抢救设施的环境中在使用，一旦发生，根据反应的严重程度启动相应的抗过敏治疗。

参考文献

- 1 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 [S]. 2012.
- 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. [Gao Q, Duan J, Xu BP, et al. Interpretation of World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2021, 36(6): 431-437.] DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210203-00152.
- 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 Cortes J, Calvo V, Ramírez-Merino N, et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis[J]. Ann Oncol, 2012, 23(5): 1130-1137. DOI: 10.1093/annonc/mdr432.
- 5 齐磊, 韩青兵, 王可. 贝伐珠单抗导致心肌梗死一例

- [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(6): 622-623. [Qi L, Han QB, Wang K. A case of myocardial infarction caused by bevacizumab[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2018, 17(6): 622-623.] DOI: 10.7507/1671-6205.201703035.
- 6 余文韬, 王怡鑫, 蒋刚. 贝伐珠单抗不良反应的文献计量分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(2): 190-193. [Yu WT, Wang YX, Jiang G. Bibliometric analysis of bevacizumab-induced ADR[J]. China Pharmacy, 2017, 28(2): 190-193.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.12.
- 7 裘琳, 刘昇, 侯黎伟, 等. 贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤相关不良反应回顾性分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(2): 118-121. [Qiu L, Liu Y, Hou LW, et al. Retrospective clinical analysis of adverse reactions of bevacizumab in the treatment of malignant tumor[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2019, 28(2): 118-121.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2019.02.010.
- 8 王明媚, 马建丽, 王心慧, 等. 117 例贝伐珠单抗注射液致药品不良反应的特点分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 872-875. [Wang MM, Ma JL, Wang XH, et al. Analysis of 117 cases of adverse drug reactions induced by bevacizumab injection[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2020, 20(7): 872-875.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.07.026.
- 9 BC Cancer Agency. Cancer drug manual, drug name: bevacizumab[DB/OL]. (2016) [2020-05-04]. <http://www.bccancer.bc.ca/drugdatabase-site/Drug20/Index/Bevacizumab-monograph.pdf>.
- 10 US Food and Drug Administration. FDA labels for bevacizumab (AVASTIN)[DB/OL]. (2019) [2019-08-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125085s331lbl.pdf.
- 11 Amit D, Kishore R, Vallish BN. Real world safety of bevacizumab in cancer patients: a systematic literature review of case reports[J]. Int J Risk Saf Med, 2021, 32(3): 163-173. DOI: 10.3233/JRS-194051.
- 12 Rombouts MD, Swart EL, Eertwegh AJ, et al. Systematic review on infusion reactions to and infusion rate of monoclonal antibodies used in cancer treatment[J]. Anticancer Res, 2020, 40(3): 1201-1218. DOI: 10.21873/anticancer.14062.
- 13 Vultaggio A, Petroni G, Pratesi S, et al. How the immune system responds to therapeutic biological agents[J]. J Int Med Res, 2016, 44(Suppl 1): 38-42. DOI: 10.1177/0300060515593248.
- 14 González-Bravo L, Laiseca García J, Alonso-Díaz-de-Durana MD, et al. Anaphylactic reactions with three non-related drugs (gadoteridol, paclitaxel, bevacizumab) in a patient with severe comorbidities[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2022, 32(2): 161-163. DOI: 10.18176/jiaci.0729.
- 15 Castells M. Drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: The role of desensitizations[J]. Front Immunol, 2017, 8(8): 1472. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01472.
- 16 Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy[J]. Oncologist, 2008, 13(6): 725-732. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0012.
- 17 Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(2 Suppl Mini-Primer): S450-456. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.11.016.
- 18 Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions[J]. Oncologist, 2007, 12(5): 601-609. DOI: 10.1634/theoncologist.12-5-601.

收稿日期: 2022 年 03 月 20 日 修回日期: 2022 年 08 月 17 日