

高,药物容易在中枢蓄积,更易导致不良反应。

2.2.2 药物相互作用 本例患者测得较高的伏立康唑谷浓度与同时服用奥美拉唑胶囊有关系,这两种药物间存在相互作用。分析原因可能是两种药物同时应用可引起两者的血药浓度均升高,过高的伏立康唑血药浓度也可抑制奥美拉唑代谢。不排除患者精神障碍

症状随合用、单用而出现、消失。笔者未查阅到有关奥美拉唑引起精神障碍的 ADR 由其血药浓度过高所导致的相关文献,而本例患者没有进行奥美拉唑血药浓度检测也是不足之处。为减少药物相互作用,建议质子泵抑制药宜选用对 CYP2C19 抑制效力小的泮托拉唑。

利妥昔单抗致迟发性中性粒细胞减少 1 例

陈玲^{1,2},元刚³,陈孝¹,陈杰¹,唐欲博¹,郑娟³

(1.中山大学附属第一医院药学部,广州 510080;2.中山大学药学院,广州 510006;3.中山大学附属第一医院特需医疗与健康管理中心,广州 510080)

关键词 利妥昔单抗;中性粒细胞减少,迟发性

中图分类号 R979.1;R969

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2016)11-1270-02

DOI 10.3807/j.issn.1004-0781.2016.11.029

1 病例介绍

患者,女,44岁,2013年12月在中山大学附属第一医院特需医疗与健康管理中心健康检查发现右下肺 58 mm×44 mm 团片状影,经纤维支气管镜活检确诊为肺黏膜相关淋巴瘤(B细胞非霍奇金淋巴瘤)IA期,2014年1—4月行6个疗程R-CHOP[利妥昔单抗+环磷酰胺、吡柔比星、长春新碱、泼尼松]方案化疗,并在第三个疗程结束后口服沙利度胺,化疗期间曾出现骨髓抑制,中性分叶粒细胞计数最低为 $0.78 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,并给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 300 μg 皮下注射,经治疗中性粒细胞逐渐上升至正常范围。2014年5月7日复查胸部CT,原右肺下叶外基底段病灶较前明显缩小,考虑淋巴瘤完全缓解,转入利妥昔单抗+沙利度胺巩固维持治疗,计划利妥昔单抗每3个月注射一次,疗程2年,沙利度胺 150 mg, qd, 疗程半年。2014年7月16日进行第一次利妥昔单抗靶向治疗,给药前中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)为 $1.31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,给予利妥昔单抗(上海罗氏制药有限公司,规格:500 mg/50 mL,批号:SH0086, 100 mg $\cdot mL^{-1}$,批号:

SH0081) 600 mg, 静脉滴注,过程顺利。3个月后 NEUT $0.43 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,患者第一个疗程后3个月以来无发热、咳嗽、咯痰等感染症状,皮下注射 G-CSF 300 μg ;第二天 NEUT $0.69 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。临床医生和临床药师会诊后认为患者粒细胞减少但无临床症状,按计划进行利妥昔单抗 600 mg, 静脉滴注,注射过程顺利。一周后 NEUT $0.99 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,2周后 NEUT $5.35 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,恢复正常。治疗过程中,患者无不适,继续口服沙利度胺 150 mg, qd, 拟3个月后进行下一疗程利妥昔单抗巩固维持治疗。

2 讨论

2.1 不良反应分析 该患者经 R-CHOP 方案化疗后完全缓解,转入利妥昔单抗与沙利度胺的维持治疗后,分别于化疗结束3个月以及第一次维持治疗结束3个月出现中性粒细胞减少,两次出现的时间均超过化疗过程中骨髓抑制的恢复期(2~3周),可排除化疗药物引起的骨髓抑制。维持治疗的药物沙利度胺,常见不良反应为恶心、便秘、嗜睡、外周神经炎、致畸等,罕见血液系统毒性^[1-2]。虽有少量文献报道沙利度胺用于治疗多发性骨髓瘤会引起中性粒细胞减少^[3-4],但尚无其单独或联合其他药物治疗淋巴瘤引起中性粒细胞减少(LON)的相关报道,且患者服用沙利度胺近半年(150 mg, qd)未诉有不适或不耐受。而另一药物利妥昔单抗,有较多国外文献^[5-10]报道其单独用药或联合化疗药物会引起 LON,发生时间一般在结束利妥昔单抗治疗后4周至数月内。李佳等^[11]也发现 B 细

收稿日期 2015-06-05 **修回日期** 2015-07-12

作者简介 陈玲(1990-),女,江西赣州人,在读硕士,主要研究方向:临床药学。电话:020-8755766-8430, E-mail: 1026221471@qq.com。

通信作者 元刚(1980-),男,广东广州人,主治医师,硕士,主要从事临床药物治疗学研究。电话:020-8755766-8374, E-mail: wongangzs@163.com。

胞淋巴瘤患者经 R-CHOP 方案化疗后出现 LON, 中位发生时间为 118 d(37~165 d)。该患者第一次结束使用利妥昔单抗 3 个月后又出现 2 级中性粒细胞减少, 再次使用, 3 个月后又出现 4 级中性粒细胞减少, 发生时间及不良反应类型与国内外报道相符。另外, 患者无粒细胞缺乏史, 化疗结束后中性粒细胞恢复正常, 且化疗后精神状态、胃纳良好, 无感染、发热等其他不适。因此排除疾病与其他药物的影响, 考虑患者迟发性中性粒细胞减少由利妥昔单抗引起的可能性大。

2.2 R-LON 影响因素 该患者重复使用利妥昔单抗后出现 LON 加重现象, 但未发现其他不适, 对症处理后中性粒细胞在 2 周内恢复正常。研究认为^[10,12-16]使用利妥昔单抗后出现 LON 的影响因素包括年龄(>60 岁)、疾病的分期(中晚期)、联合嘌呤类似物或甲氨蝶呤、利妥昔单抗剂量、IgG FC 受体 FcγRIIIa 158 (V/F) 基因多态性, 而性别、疾病类型、联合化疗药物(如 R-CHOP)、重复使用利妥昔单抗不会增加 LON; 但 WOLACH 等^[17]认为重复使用利妥昔单抗可能会增加 LON, 但不知影响的程度。对于 R-LON 的影响因素尚存在一些争议, 仍需进一步研究, 暂不明确重复使用利妥昔单抗是否会加重 LON。

参考文献

- [1] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. 14 June 2010 [J/OL]. <http://ctep.cancer.gov/default.htm>.
- [2] 施桂英. 沙利度胺近年临床新用中出现的不良反应[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(5): 332-334.
- [3] HATTORI Y, KAKIMOTO T, OKAMOTO S, et al. Thalidomide-induced severe neutropenia during treatment of multiple myeloma[J]. Int J Hematol, 2004, 79(3): 283-288.
- [4] MAZZOTTA S, GOZZETTI A, PIRROTTA M T, et al. Low-dose thalidomide-induced agranulocytosis in a multiple myeloma patient treated at diagnosis[J]. Leuk Lymphoma, 2005, 46(12): 1837-1838.
- [5] KIERON D, FRANCES H, HYUN H K, et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis[J]. Blood, 2005, 106(3): 795-802.
- [6] BESADA E, KOLDINGSNES W, NOSSENT J. Characteris-

- tics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center[J]. QJM, 2012, 105(6): 545-550.
- [7] NITTA E, IZUTSU K, SATO T, et al. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study[J]. Ann Oncol, 2007, 18(2): 364-369.
- [8] KIM M, LEE J K, HONG Y J, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy as a treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a single institution study[J]. Korean J Lab Med, 2010, 309(6): 575-579.
- [9] ROZMAN S, SONC M, NOVAKOVIC B J. Late-onset neutropenia following primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-containing therapy[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(10): 1945-1948.
- [10] ARAI Y, YAMASHITA K, MIZUGISHI K, et al. Risk factors for late-onset neutropenia after rituximab treatment of B-cell lymphoma[J]. Hematology, 2015, 20(4): 196-202.
- [11] 李佳, 胡容, 廖爱军, 等. 利妥昔单抗联合 CHOP 方案化疗引起的迟发性中性粒细胞减少[J]. 现代肿瘤医学杂志, 2012, 20(5): 1022-1025.
- [12] 史吟. 利妥昔单抗不良反应文献分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(7C): 15-16.
- [13] GRANT C, WILSON W H, DUNLEAVY K. Neutropenia associated with rituximab therapy[J]. Curr Opin Hematol, 2011, 18(1): 49-54.
- [14] KEANE C, NOURSE J P, CROOKS P, et al. Homozygous FCGR3a-158V alleles predispose to late onset neutropenia after CHOP-R for diffuse large B-cell lymphoma[J]. Intern Med J, 2012, 42(10): 1113-1119.
- [15] BREUER G S, EHRENFELD M, ROSNER I. Late-onset neutropenia following rituximab treatment for rheumatologic conditions[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(9): 1337-1340.
- [16] LI S C, CHEN Y C, EVENS A M, et al. Rituximab-induced late-onset neutropenia in newly diagnosed B-cell lymphoma correlates with Fc receptor FcγRIIIa 158 (V/F) polymorphism[J]. Am J Hematol, 2010, 85(10): 810-812.
- [17] WOLACH O, BAIREY O, LAHAV M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89(5): 308-318.