

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.04.006

· 论著 ·

利妥昔单抗治疗儿童原发性肾病综合征的严重药物不良事件分析

姚华, 朱增燕, 王文娟, 桂环, 王凤娇, 张旭升 (苏州大学附属儿童医院, 江苏苏州 215000)

[摘要]目的:通过分析利妥昔单抗(RTX)治疗儿童原发性肾病综合征(PNS)时出现的相关严重不良事件(SAE),探讨 RTX 治疗儿童 PNS 时发生 SAE 的相关危险因素,为临床安全使用 RTX 提供参考。方法:收集苏州大学附属儿童医院肾脏免疫科 2016 年 12 月至 2020 年 12 月应用 RTX 治疗 PNS 患儿的临床资料,包括患儿性别、年龄、发生 SAE 的名称及具体临床表现,对可能引起 SAE 的相关因素,使用 Cox 回归进行多因素分析。用 Kaplan-Meier 曲线描述生存变化情况,并采用 Log-Rank 检验比较生存曲线的差异。结果:共收集 44 例 PNS 患儿,起病年龄(4.73 ± 0.35)岁,初始使用 RTX 年龄(10.16 ± 3.47)岁,随访时间 1.50 (2.05)年。44 例患儿中,12 例患儿至少出现 1 次可能与 RTX 相关的 SAE,其中男 10 例(83.33%),女 2 例(16.67%)。超敏反应与感染为较常见的 SAE。初始使用 RTX 的年龄是发生 SAE 的危险因素。初始使用 RTX 的年龄每增加 1 岁,发生 SAE 的风险减少 23.8%。结论:RTX 在儿童中,总体安全性较好。年龄越小的患儿使用 RTX 发生 SAE 的风险越高。

[关键词]利妥昔单抗;儿童;原发性肾病综合征;严重不良事件

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)04-0021-04

Analysis of Severe Adverse Drug Events of Rituximab Treatment in Children with Nephrotic Syndrome

Yao Hua, Zhu Zengyan, Wang Wenjuan, Gui Huan, Wang Fengjiao, Zhang Xusheng (Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

[Abstract]Objective: To analyze the related severe adverse events (SAE) of rituximab (RTX) in children with primary nephrotic syndrome (PNS), explore the related risk factors of SAE in the treatment of children with RTX during PNS, and provide a reference for the safe use of RTX in clinical practice. Methods: A retrospective study was carried out based on the data of children with PNS treated with RTX from December 2016 to December 2020 in the Department of Kidney and Immunology, Children's Hospital of Soochow University, including the patient's gender, age, name of SAE and specific clinical manifestations. Multivariate analysis was performed using Cox regression to analyze the SAE related causes. Kaplan-Meier curve was used to describe the changes of survival, and Log-Rank test was used to compare the differences of survival curves. Results: A total of 44 children with PNS were collected. The age of onset was 4.73 ± 0.35 years old, the age of initial RTX use was 10.16 ± 3.47 years old, and the follow-up time was 1.50 (2.05) years. Of the 44 patients, 12 had at least one SAE that may be related to RTX. There were 10 male patients (83.33%) and 2 female patients (16.67%). Hypersensitivity reactions and infections were the more common SAE. Age at initial RTX use was a risk factor for SAE. The risk of SAE was reduced by 23.8% for each 1-year increase in age at initiation of RTX. Conclusion: RTX is generally considered safe in children. Younger children are at higher risk of SAE with RTX.

[Keywords]rituximab; children; primary nephrotic syndrome; severe adverse event

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)约占小儿时期肾病综合征(NS)的 90%^[1],为儿童常见的肾小球疾病之一,尤其在亚洲儿童中高发^[2]。部分患儿需长期服用大剂量糖皮质激素及免疫抑制剂包括钙调磷酸酶抑制剂、环磷酰胺、吗替麦考酚等治疗。与糖皮质激素相关的不良反应包括生长迟缓、糖尿病、白内障、青光眼、骨质疏松症和股骨头坏死等^[3],钙调磷酸酶抑制剂可出现肾毒性、高血糖等严重不良反应^[4],患儿不能耐受或治疗无效,寻求新的治疗方案成为近年来研究热点^[5]。利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种人鼠嵌合型抗 CD₂₀ 单克隆抗体,通过免疫介导的细胞毒作用和诱导凋亡来耗尽 B 细胞。近年来国外有大量案例报道 RTX 治疗儿童 PNS 具有显著的疗效^[6-7]。然而 RTX 用

于 PNS 仍属于超说明书用药,目前国内关于 RTX 治疗儿童 PNS 相关严重不良事件(severe adverse drug events, SAE)报道较少,本回顾性研究旨在总结我院 RTX 治疗儿童 PNS 发生的 SAE,进一步分析 SAE 相关的危险因素,为临床安全使用 RTX 提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料收集

利用医院电子病历住院系统和门诊系统,收集 2016 年 12 月至 2020 年 12 月应用 RTX 治疗 PNS 的 44 例患儿临床资料。其中,男 30 例,女 14 例,共输注 RTX 208 例次,随访时间为 6~60 个月。纳入标准:符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组 2016 年制定的 PNS 诊断标

基金项目:江苏省药学会-天晴医院药学基金,编号 Q202120。

作者简介:姚华(1988.08-),女,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 412881920@qq.com。

通讯作者:张旭升(1977.01-),男,大学本科,主管药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 13771749346@163.com。

准^[8],同时排除继发性肾病、遗传性肾病。所有监护人均已签署 RTX 治疗知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案

关于 RTX 的用法用量,国内外研究多采用改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南推荐的剂量每次 375 mg/m²^[9]。然而有研究显示低剂量与常规剂量比较,临床疗效差异无统计学意义^[10-11]。因此我院权衡疗效和不良事件,RTX 给药方案为体质量≥50 kg 的患儿每次 375 mg/m²,体质量 30~<50 kg 的患儿每次 200 mg/m²,体质量<30 kg 患儿每次 100 mg/m²,给药 1 次,下次用药根据外周血 CD20⁺B 淋巴细胞计数恢复情况决定。用药前均给予盐酸异丙嗪口服和氯化可的松静脉推注、心电监护及指脉氧监测。RTX 的初始滴注速度为 50 mg/h,如果无输液反应,每 30 min 增加 50 mg/h,直至最大速度 400 mg/h。

1.2.2 观察指标

在病历中搜集记录输注 RTX 时年龄、性别、输注次数、不良事件、SAE 的名称、发生 SAE 的时间以及联合免疫抑制剂的使用情况等。根据文献不良事件通用术语标准(CTCAE)评定不良事件的级别^[12]。在本研究中,CTCAE 分级≥3 级评定为 SAE。3 级:需住院治疗,但不危及生命;4 级:危及生命;5 级:死亡。超敏反应^[13]包括输液反应、细胞因子释放反应、I 型(IgE/非 IgE)、III 型和延迟型 IV 型反应,其中最常见的反应是输液反应,通常发生在首次用药时,通常表现为轻微到严重的症状,包括面部潮红、寒颤、发热、心动过速、高血压、呼吸困难、恶心、呕吐和晕厥。重复用药时具有自限性。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件。计数资料以百分率表示,计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布以 M (IQR)表示。对可能引起 SAE 的相关因素,使用 Cox 回归进行多因素分析。采用 Kaplan-Meier 曲线描述生存变化情况,Log-Rank 检验比较生存曲线的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

44 例 NS 患儿中,男 30 例(68.18%),女 14 例(31.82%);随访时间为 1.50(2.05)年,初始诊断为 NS 的患儿年龄为(4.73±0.35)岁,初始使用 RTX 年龄(10.16±3.47)岁;40 例(90.91%)在 RTX 治疗期间联合使用糖皮质激素,31 例(70.45%)联合他克莫司(TAC)治疗,24 例(54.55%)联合吗替麦考酚酯(MMF)治疗;RTX 的输注次数 4.00(4.50)次,RTX 累计剂量 600(800)mg/m²;微小病变 11 例(25.00%),膜性肾病 1 例(2.27%),IgA 肾病 1 例(2.27%),31 例(70.45%)未行肾脏穿刺。

2.2 发生 SAE 的种类及临床表现

44 例患儿中,12 例(27.27%)出现至少 1 次可能与

RTX 相关的 SAE,其中男 10 例(83.33%),女 2 例(16.67%)。累计发生 SAE 13 例次。超敏反应(4 例次)与感染(6 例次)为常见的 SAE,其次为中性粒细胞缺乏、低 IgG 血症、心动过缓或窦性心律不齐各 1 例。超敏反应临床表现为气促(2 例次)、呼吸困难(2 例次)、喉部梗阻感(1 例次)、发绀(1 例次)、血氧饱和度下降(2 例次)、皮疹(1 例次)、心率加快(2 例次)、腹痛(1 例次)、烦躁不安(1 例次)、体温升高(1 例次);感染临床表现为支气管炎(2 例次)、支气管肺炎(1 例次)、耶氏肺孢子菌肺炎(1 例次)、脓毒血症或反应性关节炎(1 例次)、急性肠炎或血便(1 例次)。严重超敏反应(4 例)发生率为 9.09%,主要发生在首次输注 RTX 期间。根据超敏反应的临床症状、发生时间以及重复用药时临床症状是否有自限性,4 例超敏反应中,3 例被评定为输液反应。严重感染的发生率为 13.60%。下呼吸道感染最为常见。使用 RTX 后,总感染数与严重感染数均在 6 个月内最多,见图 1。发生 SAE 的患儿均在对症治疗后好转,无致死性 SAE。

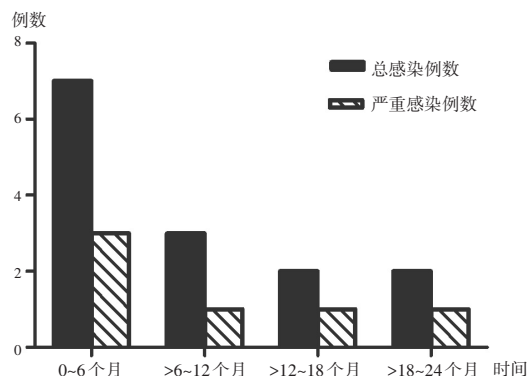


图 1 使用 RTX 后不同时间段总感染例数与严重感染例数

2.3 发生 SAE 的相关因素

12 例 SAE 患儿中,联合糖皮质激素 8 例(66.67%),联合 TAC 6 例(50.00%),联合 MMF 4 例(33.33%),见表 1。以 RTX 治疗后是否发生 RTX 相关 SAE(发生=1,未发生=0)为因变量,患儿的性别(男性=0,女性=1)、治疗过程中是否使用 MMF(使用=1,未使用=0)、发生 SAE 的年龄为自变量进行 Cox 回归分析。患儿性别、治疗过程中是否使用 MMF 均与 SAE 风险无关,而初始使用 RTX 的年龄与 SAE 风险有关,初始使用 RTX 的年龄增加 1 岁,发生 SAE 的风险减少 18.90%(HR=0.754,95%CI 0.612~0.929, $P < 0.05$),见表 2。Kaplan-Meier 曲线显示,在 10.2 岁(采用平均年龄作为临界值)前使用 RTX 的患儿与年龄≥10.2 岁的患儿比较,具有更高的 SAE 的风险,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

3 讨论

由于目前国内尚缺乏儿童 RTX 用药的安全性数据,RTX 治疗 PNS 的安全性是未来研究方向之一^[5]。本研究通过收集 RTX 用于儿童 PNS 的临床资料,进而对可能引起 SAE 的相关因素进行分析,可为儿童使用 RTX 的安全性提供一定的参考。

表 1 发生 SAE 患儿的临床资料

编号	性别	初次使用 RTX 年龄/岁	SAE	发生 SAE 年龄/岁	免疫抑制剂联用情况
1	男	9.0	胸闷、窦性心律不齐、窦性心动过缓(3 级)	10.1	糖皮质激素
2	男	9.8	支气管炎、胃肠炎(3 级)	10.3	糖皮质激素
3	女	4.3	过敏反应(4 级)	4.8	糖皮质激素,MMF
4	男	7.3	耶氏肺孢子菌肺炎(3 级),低 IgG 血症(3 级)	7.4	糖皮质激素
5	男	8.6	中性粒细胞缺乏(4 级)	9.6	糖皮质激素,MMF
6	男	8.2	过敏反应(3 级)	8.7	糖皮质激素,MMF,TAC
7	男	9.0	过敏反应(3 级)	11.5	MMF,TAC
8	男	5.2	过敏反应(3 级)	5.9	MMF,TAC
9	男	12.0	支气管炎(3 级)	12.2	糖皮质激素
10	女	8.0	支气管肺炎(3 级)	9.2	糖皮质激素,TAC
11	男	10.0	脓毒血症、反应性关节炎(3 级)	12.7	糖皮质激素,TAC
12	男	7.5	急性肠炎、血便(3 级)	8.1	TAC

表 2 接受 RTX 治疗的 PNS 患儿发生 SAE 的相关因素分析

变量	β	SE	Wald	P	HR(95%CI)
性别	-0.790	0.725	1.186	0.276	0.454(0.110,1.881)
使用年限	-0.282	0.106	7.045	0.008	0.754(0.612,0.929)
是否使用 MMF	0.630	0.645	0.954	0.329	1.878(0.530,6.651)

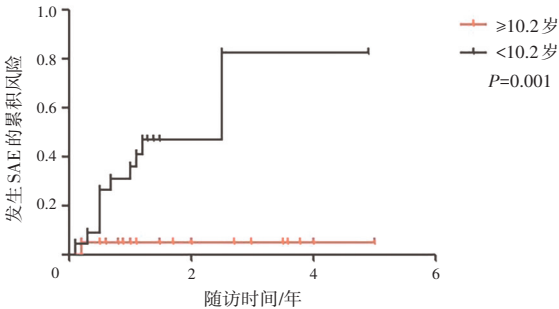


图 2 接受 RTX 治疗的 NS 患儿发生 SAE 的累积风险分析

本研究中,严重感染在 SAE 中百分比最高,为 13.60%。下呼吸道感染最常见,包括支气管肺炎、耶氏肺孢子菌肺炎等。有研究^[14]表明,使用 RTX 后,感染的风险显著增加。RTX 增加感染发生率的机制尚未完全明确,可能与降低 IgG 水平、引起中性粒细胞减少以及糖皮质激素累积剂量等有关^[15]。McAttee C L 等^[16]研究显示,使用 RTX 1 个月内是严重感染的高发期,下呼吸道感染最常见,4.20%的患儿转入 ICU 或死亡。与 McAttee C L 等^[16]研究不同的是,本研究中 66.67%的严重感染发生在使用 RTX 6 个月内,这一差异的出现可能与本研究样本量较低有关。鉴于 RTX 通过免疫介导的细胞毒作用和诱导凋亡来耗尽 B 细胞,笔者认为在 RTX 的治疗过程中,尤其 1~6 个月内需重点关注 B 细胞恢复情况,警惕肺孢子菌肺炎等严重感染,并做好相关预防措施^[17]。本研究中,发生严重感染的患儿均在住院治疗后好转,无需转入 ICU 和无致死性感染病例。RTX 给药剂量越高,发生严重感染的风险越高^[14]。本研究 RTX 的给药剂量低于指南中推荐的每次 375 mg/m² 给药剂量,可能是无需转入 ICU 和无致死性感染病例的原因。

本研究中严重过敏反应发生率为 9.09%,仅次于严重感染的发生率。临床表现为气促、发绀、血氧饱和度下降、烦躁不安、心率加快等,均发生在首次输注 RTX 期间。国外相关文献^[13,18-19]也曾报道严重过敏反应发生

率为 8.33%,通常发生在首次输液期间,表现为输液反应,可累及心血管、呼吸及神经系统。本研究中严重过敏反应发生率、发生时间以及临床表现与文献报道基本一致。

本研究显示,使用 RTX 的患儿发生 SAE 的风险与初始使用 RTX 的年龄相关,初始使用 RTX 患儿年龄每增加 1 岁,发生 SAE 的风险减少 18.90%,与 Laroche C 等^[19]的研究一致。<13 岁患儿 RTX 的药代动力学曲线显示,年龄越小的患者,半衰期越短,峰值浓度越高^[20]。同时,Cox 回归多因素分析显示,SAE 的发生与联合使用 MMF 无关,一项前瞻性随机对照试验证实了在 PNS 的患者中,RTX 治疗后加用 MMF 的有效性与安全性^[21],与未加用 MMF 的对照组比较,两组患儿不良反应发生率与严重程度相似,可能与加用 MMF 后,能减少 PNS 的复发率以及降低类固醇激素的每日使用量有关。

综上所述,国内关于儿童使用 RTX 的安全性报道较少,本研究可为临床安全使用 RTX 提供一定的参考。今后研究应进一步扩大临床样本量,延长随访时间,为临床安全用药提供参考。

参考文献:

[1] FILLER G, YOUNG E, GEIER P, et al. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(6): 1107-1113.

[2] BANH T H M, NEESHA H S, PATEL V, et al. Ethnic differences in incidence and outcomes of childhood nephrotic syndrome [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(10): 1760-1768.

[3] NOONE D G, IJIMA K, PAREKH R. Idiopathic nephrotic syndrome in children [J]. Lancet, 2018, 392(10144): 61-74.

[4] HAMASAKI Y, KOMAKI F, ISHIKURA K, et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(8): 1383-1390.

[5] 郝志宏, 于力. 利妥昔单抗治疗儿童原发性肾病综合征的临床研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(17): 1303-1309.

[6] IJIMA K, SAKO M, NOZU K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2014,

- 384(9950): 1273-1281.
- [7] BASU B, SANDER A, ROY B, et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial [J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(8): 757-764.
- [8] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016) [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
- [9] ROVIN B H, ADLER S G, BARRATT J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases [J]. Kidney Int, 2021, 100(4): 753-779.
- [10] ZWICKER J I, MUIA J, DOLATSHAHI L, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP [J]. Blood, 2019, 134(13): 1106-1109.
- [11] 刘晨, 毛自, 陶冶. 极低剂量利妥昔单抗治疗七例难治性肾病综合征疗效追踪 [J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(3): 234-236.
- [12] National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health And Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [S]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2017.
- [13] ISABWE G A C, GARCIA N M, DE LAS VECILLAS S L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(1): 159-170.
- [14] HENRY J, GOTTENBERG J E, ROUANET S, et al. Doses of rituximab for retreatment in rheumatoid arthritis: influence on maintenance and risk of serious infection [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(3): 538-547.
- [15] CHRISTOU E A A, GIARDINO G, WORTH A, et al. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-rituximab [J]. Int Rev Immunol, 2017, 36(6): 352-359.
- [16] MCATEE C L, LUBEGA J, UNDERBRINK K, et al. Association of rituximab use with adverse events in children, adolescents, and young adults [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(2): e2036321.
- [17] TRAUTMANN A, VIVARELLI M, SAMUEL S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(8): 1529-1561.
- [18] GALVÃO V R, CASTELLS M C. Hypersensitivity to biological agents-updated diagnosis, management, and treatment [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015, 3(2): 175-185.
- [19] LAROCHE C, LEMIEUX D, SYLVESTRE P, et al. Younger children treated with rituximab for nephrotic syndrome are at higher risk of adverse events [J]. Nephrol Dial Transplant, 2021(7): 7. doi: 10.1093/ndt/gfab013.
- [20] BARTH M J, GOLDMAN S, SMITH L, et al. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with de novo intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report [J]. Br J Haematol, 2013, 162(5): 678-683.
- [21] IJIMA K, SAKO M, OBA M, et al. Mycophenolate mofetil after rituximab for childhood-onset complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(5): 401-419.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-02-11 修回日期:2022-06-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.04.007

• 论著 •

基于真实世界监测数据分析山东省 2020 年儿童药品不良反应

陈焕蕾, 李效尧, 王冠杰, 李宁, 王振华 (潍坊市中医院, 山东潍坊 261041)

[摘要]目的:挖掘分析儿童药品不良反应(ADR)的发生情况、规律及特点,为儿童安全用药提供参考。方法:调取 2020 年通过自发呈报系统上报至山东省 ADR 监测中心的 11 904 例儿童 ADR 数据,对报告类型、来源、报告人职业和患者性别、年龄、ADR 转归及关联性评价、合并用药、怀疑药品类别、累及器官/系统进行统计分析。结果:11 904 例儿童 ADR 报告中,一般 ADR 9 732 例(81.75%),严重 ADR 1 143 例(9.60%),新的 ADR 1 029 例(8.64%);报告主要来源于医疗机构(99.70%);报告人主要为医师(47.60%);患儿年龄 3~7 岁居多(26.89%),转归以痊愈和好转为主(99.11%);关联性评价主要为“很可能”(78.56%);合并用药占比 22.88%;主要给药途径为静脉给药(71.72%);怀疑药品类别分布前 5 位依次为抗感染药物(59.32%)、中药制剂(10.63%)、呼吸系统用药(7.69%)、调节水电解质酸碱平衡用药(5.58%)以及中枢神经系统用药(2.82%),分别涉及 94、188、40、81 和 101 个品种;累及器官/系统主要为皮肤及其附件(47.98%)。结论:建议规范儿童用药,关注儿童 ADR 发生的规律特点,加强儿童用药 ADR 监测,保障儿童用药安全、合理。

[关键词]儿童用药;不良反应;报告分析

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)04-0024-05

基金项目:中国毒理学会临床毒理专项课题,编号 CST2019CT307;山东省药品不良反应监测哨点研究课题,药械化-2020-SDADRY04;潍坊市卫生健康委员会中医药科研项目,编号 2022-4-023。

作者简介:陈焕蕾(1984.04-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药理学和药品不良反应监测工作,E-mail: 297095790@qq.com。

通讯作者:王振华(1966.06-),女,大学本科,主任药师,主要从事临床药理学和药品不良反应监测工作,E-mail: chennuo8606@163.com。