

抗肿瘤药物及泰素 过敏反应的预防和处理

Mar. 26, 2008

Dr. Annie Teng

Disease Area Head, Oncology
Global Medical Affairs, BMS China

主要内容

- 抗肿瘤药物过敏反应的发生概况
- 过敏反应的免疫机制
- 抗肿瘤药物过敏反应的临床表现和处理原则
- 泰素过敏反应的相关信息

抗肿瘤药物过敏反应的发生概况

- 几乎所有的肿瘤治疗药物都有过敏反应的报道
- 紫杉类药物发生HSR 的频率8-50%
- 严重过敏反应的发生率在铂类, 紫杉类和单克隆抗体间非常相近, 一般均低于5%
- 及时发现和正确处理过敏反应至关重要

药物过敏反应的影响因素

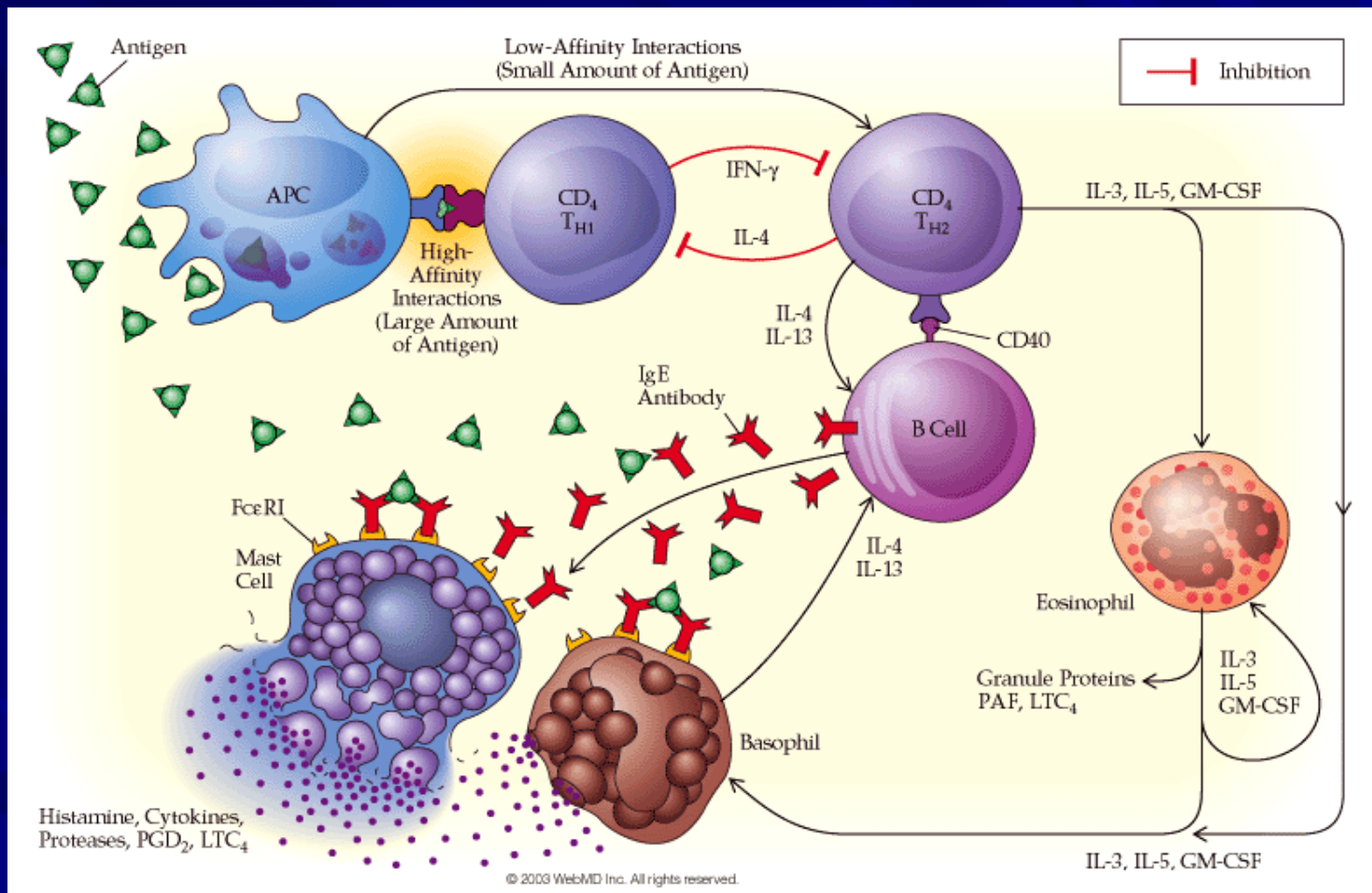
■ 药物因素

- 大分子化合物
- 药物/代谢产物与自体蛋白的亲合力
- 剂量过高
- 胃肠外用药物
- 反复使用

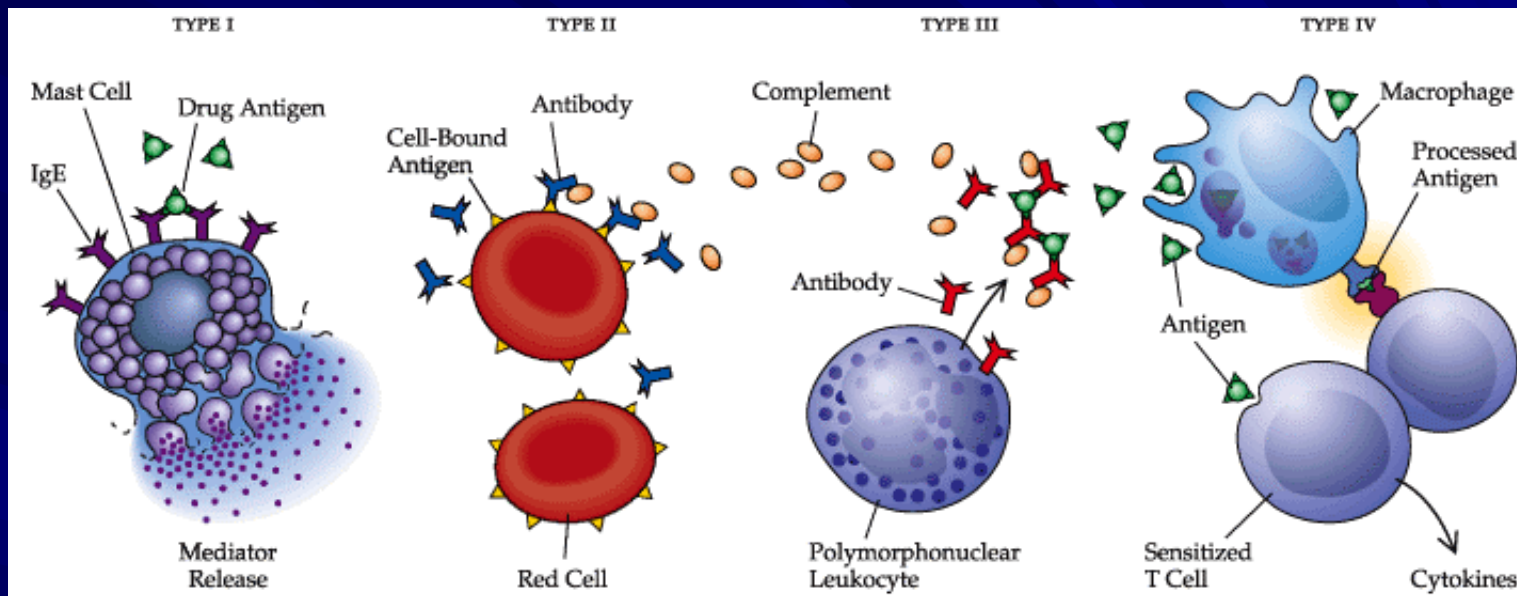
■ 宿主因素

- 成年人
- 女性
- 合并感染
- 代谢表型不同

过敏反应的体液和细胞免疫机制



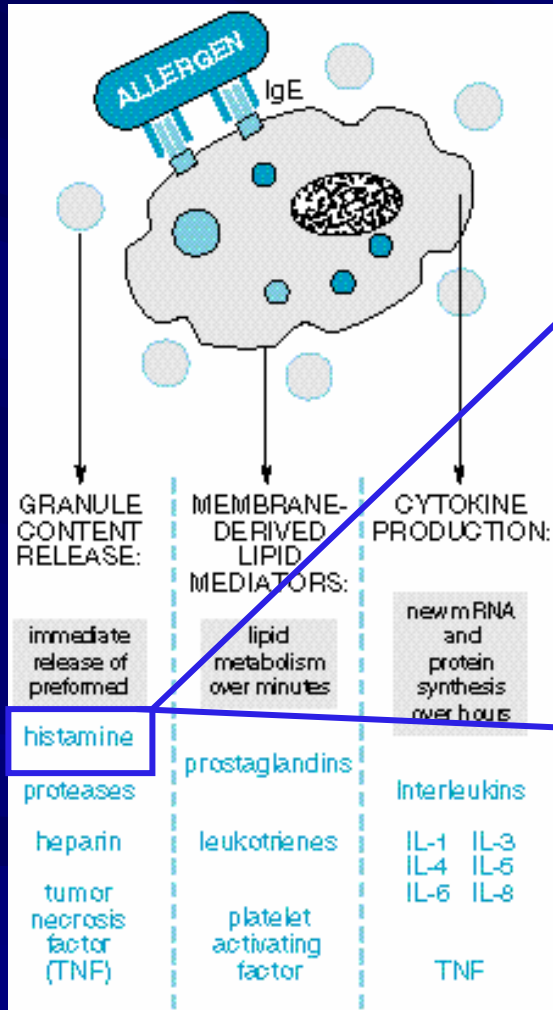
过敏反应的基本类型



描述	速发性过敏反应	抗体依赖性细胞毒反应	免疫复合物病	细胞介导的或迟发性过敏反应
机制	过敏原引起肥大细胞和嗜碱细胞释放血管活性物质；通常但不全是由IgE介导	与细胞紧密相关的抗原或半抗原A与抗体结合，导致细胞或组织损伤	损伤由血管或组织内抗原抗体结合物的形成或沉积所致	抗原激活T细胞，然后发生细胞介导的组织损伤
举例	青霉素过敏,大部分化疗药物过敏	输血反应	SLE, 血清病	移植排异反应

I 型速发性过敏反应

组胺和肥大细胞



- 皮层内组胺释放导致经典的三联反应
 - 中心红斑 (血管扩张)
 - 皮肤发亮
 - 水疱(最初的红斑发生水肿)
- 静脉内组胺释放导致
 - 显著血管扩张
 - 毛细血管通透性增加
 - 有效血容量减少

抗组胺药临床应用

o以80年代为界限:

o第一代嗜睡: 氯苯那敏、赛庚啶、苯海拉明、异丙嗪

o第二代长效、非镇静: 阿斯咪唑、氯雷他定、西替利嗪

o第三代: 咪唑斯汀, 具有独特的抗组胺和抗其他炎症介质的双重作用

o抗组胺药副作用

o心脏毒性 (二代, 如阿斯咪唑) 体重增加 转氨酶升高

嗜睡 (一代) 癫痫 皮疹 过敏性休克 发音不清

o与某些抗生素 (如红霉素、罗红霉素)、咪唑类 (酮康唑) 抗真菌药合用时更易发生不良反应

抗肿瘤药物过敏反应的免疫机制

- 药物过敏反应的确切免疫机制还不清楚，不同药物间可能有所不同
- 大部分化疗药物引起的过敏反应与1型过敏反应相似，可以是IgE介导的，也可能不是IgE介导的，而是由药物本身，其代谢产物或赋形剂直接作用于肥大细胞和嗜碱细胞所致。

药物过敏反应的临床表现

■ 皮肤:

- 潮红, 搔痒, 风疹, 血管神经性水肿

■ 上呼吸道:

- 充血, 流涕

■ 下呼吸道:

- 支气管痉挛, 喉头或胸部紧迫感, 声音嘶哑, 喘息, 呼吸短促, 咳嗽

药物过敏反应的临床表现（续）

■ 胃肠道:

- 腹部绞痛, 恶心, 呕吐, 腹泻

■ 心血管系统:

- 心动过速, 心动过缓, 低血压/休克, 心律失常, 心肌缺血, 胸痛

严重药物过敏反应的临床表现

- 喘息
- 呼吸困难
- 皮肤苍白
- 严重低血压/休克
- 明显的心动过速
- 呼吸心跳骤停

严重药物过敏反应的处理原则

- 立即停止输注引起过敏反应的药物，更换输液器，注意保持静脉通道通畅
- 积极抗过敏治疗：立即快速静注苯海拉明50mg (或其同类药)和氢化可的松100mg(或地塞米松20mg)
- 积极对症处理：
 - 吸氧，大量补液(生理盐水)
 - 严重低血压/休克或呼吸困难，予以肾上腺素治疗（通常用 1:1000 水溶液 ,0.2-0.5ml IM or SB ，必要时每5 分钟重复)
 - 足够的肾上腺素不能缓解的支气管痉挛，可用支气管解痉剂（ β 受体激动剂)
 - 呼吸心跳骤停，立即进行心肺复苏

药物过敏反应的注意事项

- 治疗前做好充分准备（抢救药物和器械）
- 告知患者和家属，治疗过程中如感不适应及时告知医务人员
- 输注过程中加强病房巡视，发现异常立即积极处理

紫杉类过敏反应的发生概况

- 紫杉类过敏反应发生频率相近。
 - 根据临床研究报告及上市后安全性资料，泰素过敏反应的总体发生率约为8%-45%，但严重过敏反应的发生率仅为2%-4%
- 紫杉类药物的过敏反应将近95%发生在首次或第二次给药时
- 几乎77%的过敏反应发生在首次给药时
- 80%的患者过敏反应发生在给药的10分钟内

泰素过敏反应的免疫机制

- 泰素引起的过敏反应的确切免疫机制还不清楚。
- 泰素过敏反应的临床表现与1型过敏反应相似，但是可能不是IgE介导的。相反，有研究者认为泰素能直接导致肥大细胞脱颗粒作用。
- 泰素过敏反应可能是由紫杉醇本身引起的，也有可能是赋形剂—Cremophor®-EL引起的。对狗的研究表明，静注Cremophor®-EL导致组胺释放和低血压，但是对发生泰素过敏反应的患者进行的嗜碱白细胞组胺释放实验证实，组胺释放仅发生在给予泰素时，而不发生在给予Cremophor EL时。

泰素过敏反应的常见症状

- 较轻的过敏反应主要包括脸红（28%）、皮疹（12%）、轻度低血压（4%）、呼吸困难（2%）、心动过速（2%）、高血压（1%）
- 严重的过敏反应以需要救治的呼吸困难和低血压，血管神经性水肿，胸痛、心动过速和全身性荨麻疹为特征，还发现有腹痛、四肢疼痛、多汗和高血压

泰素过敏反应的预防

- 为了防止发生严重的过敏反应，接受泰素的所有患者应事先进行预防用药
 - 采用地塞米松20mg口服，通常在用泰素之前12及6小时给予
 - 苯海拉明（或其同类药）50mg在泰素之前30至60分钟静注
 - 注射泰素之前30至60分钟给予静脉注射西米替丁（300mg）或雷尼替丁（50mg）

泰素过敏反应的处理原则

- 泰素过敏反应的处理原则与其它任何药物过敏反应的处理原则是一致的
 - 一旦发现严重过敏症状，立即停止泰素输注
 - 积极抗过敏治疗
 - 积极对症处理
- 泰素过敏反应的具体处理请按照各医院药物过敏反应诊疗常规执行

谢谢！