

常見適應症 (藥物於 1997 年 FDA 允許上市)

- CD20 是一種糖基化跨膜磷蛋白，表達於發育中的 B 細胞以及許多 B 細胞惡性腫瘤的表面。成熟漿細胞和 B 細胞前驅早期細胞不表達該蛋白，因此清除這些中間發育 B 細胞，通常不會引起永久性副作用。由於 CD20 在其他細胞譜系中的表達有限，它被確定為治療潛在 B 細胞 NHL 靶標藥物。1980 年，使用靶向 CD20 的抗體進行了初步血清治療試驗，證明了單株抗體免疫療法在腫瘤學中的歷史性角色。1997 年 11 月 26 日獲得美國 FDA 批准用於復發或難治性、CD20 陽性 B 細胞、低惡性度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤 (LG/F NHL)。
- 慢性淋巴細胞白血病：治療以前未治療或以前治療過的成人 CD20 陽性慢性淋巴細胞白血病 (CLL) (與 fludarabine and cyclophosphamide 聯合使用)。idelalisib、venetoclax、ibrutinib 已獲准與 rituximab 聯合用於治療復發性或難治性 CLL。
- 肉芽腫併多發性血管炎：治療成人和 2 歲以上兒童患者 (僅 Rituxan) 的肉芽腫性多血管炎 (聯合糖皮質激素)。
- 顯微鏡下多血管炎：治療成人和 2 歲以上兒童患者 (僅 Rituxan) 的顯微鏡下多血管炎 (與糖皮質激素聯合使用)。
- 非何杰金氏淋巴瘤：
 - rituximab：治療成人 CD20 陽性非何杰金氏淋巴瘤(NHL)：
 - 復發性或難治性、低惡性度或濾泡性 B 細胞 NHL (作為單一藥物)。
 - 濾泡性 B 細胞 NHL，過去未經治療 (與一線化療聯合，作為對 rituximab 單抗化療完全或部分反應的病人的單藥維持治療)。
 - 無進展 (包括疾病穩定)、低惡性度 B 細胞 NHL (作為一線 cyclophosphamide, vincristine, and prednisone [CVP] 治療後的單一藥

物)。

- 先前未治療的瀰漫性大 B 細胞 NHL (與 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [CHOP] 化療或其他 anthracycline-類藥物的方案聯合使用) 。
 - 僅 Rituxan : 治療 6 個月以上兒童患者的 CD20 陽性 NHLs :
 - 先前未經治療的晚期瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, Burkitt-like lymphoma, or mature B-cell acute leukemia (與化療聯合)) 。
- 尋常型天皰瘡 (僅限 Rituxan) : 治療成人中度至重度尋常型天皰瘡。
- 類風濕關節炎 : 治療對一種或多種腫瘤壞死因子拮抗劑治療反應不足的成人中度至重度活動性類風濕關節炎 (與 methotrexate 聯合使用) 。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma J Clin Oncol	243 pts of de novo DLBCL, (diffused large B cell lymphoma) 131 pts : rituximab plus standard chemotherapy (CHOP) and 112 pts CHOP (control group). The cases were assigned to GCB (Germinal center	the 3-year OS 77% (rituximab group) vs 42(placebo)(P < .001) . In the rituximab group, the GCB subgroup had a significantly better 3-year OS than the non-GCB subgroup (85% v 69%; P = .032). Multivariate analyses confirmed that rituximab treatment was predictive for survival in both the	375 mg/m2 once weekly for 4 weeks

. 2008 Oct 1;26(28):4587-94	B-cell like)or non- GCB subgroups	GCB and the non-GCB subgroups.	
--------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	--

* mPFS: medium progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival.

作用機轉

標靶藥物。為一種單株抗體，與淋巴球 B 細胞上 CD20 抗原結合後引起免疫反應，促使 B 細胞死亡，用於 B 淋巴球的淋巴瘤。細胞死亡的可能機轉為補體依賴細胞毒殺作用及抗體依賴細胞毒殺作用。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：輕度致吐 (低於10%的病人會發生嘔吐)。
- 骨髓抑制程度：中度抑制。貧血(8-35% ; 3 /4級3%)、淋巴球減少(48% ; 3 /4級40%)、白血球減少(14% ; 3 /4級4%)、嗜中性白血球減少(14% ; 3 /4級4-6%)、血小板減少(12% ; 3 /4級2-11%)。

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：高血壓(6-12%)、低血壓(10%)、心肌梗塞。
2. 皮膚系統：盜汗(15%)、皮疹(10-15%)、血管水腫(13%)、皮膚搔癢(14%)、蕁麻疹(8%)。
3. 代謝及內分泌系統：高血糖(9%)、末梢水腫(8%)、高血鉀、低血鈣、高尿酸、高血磷。離子不平衡多與癌細胞快速大量死亡有關。
4. 胃腸系統：噁心(23%)、嘔吐(10%)、腹痛(14%)、腹瀉(10%)、腸阻塞、腸穿孔。
5. 肝臟系統：肝功能指數升高(7%)。
6. 免疫系統：輸注相關反應 (首次輸注：77%，例如：冷顫、發燒、紅疹、噁心、嘔吐、支氣管痙攣、頭暈)。輸注相關反應通常發生在首次輸注，為了預防發生，會在給藥前給予抗組織胺和普拿疼。若發生，給予額外的抗過敏藥

物、放慢輸注速度都可以緩解輸注相關反應。

7. 骨骼肌肉系統：關節痛(10%)、肌肉疼痛(10%)。
8. 神經系統：無力(13-39%)、頭痛(17-19%)、頭暈(10%)、偏頭痛(在類風溼性關節炎治療中為2%)。
9. 腎臟系統：急性腎衰竭，通常與癌細胞快速大量死亡有關。
10. 呼吸系統：肺炎。
11. 其它：發燒(53%)、感染(19-61%，細菌19%、病毒10%、黴菌1%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1級)、中級(2級)、嚴重(3級)、致命(4級)或死亡(5級)。當發生3級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生4級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全者劑量調整：
 - 無須劑量調整。
 - 若發生血清肌酐升高或尿少，則停用rituximab。
- 肝功能不全劑量調整：無須劑量調整。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心血管影響：接受rituximab的病人可能會發生心臟不良反應，包括心室顫動、心肌梗塞和心源性休克。

副作用	處理
心律失常嚴重或危及生命	停止rituximab。

- 乙型肝炎病毒再活化：rituximab產品可能會導致乙型肝炎病毒 (HBV) 再活化，在某些情況下可能導致爆發性肝炎、肝功能衰竭和死亡。有B肝感染病史者都需要開始抗病毒預防治療。

副作用	處理
B型肝炎病毒再活化	停用rituximab (和伴隨藥物) 並開始抗病毒治療。
肝炎 (病毒性)	對發生病毒性肝炎的病人停用rituximab (和伴隨的治療) ；開始抗病毒治療。

- 感染：不建議對嚴重感染的病人使用rituximab。在治療期間和完成rituximab的治療後，可能會發生嚴重且致命的細菌、真菌以及新的或重新活化的病毒感染。

副作用	處理
嚴重感染	停用rituximab並開始適當的抗感染治療

- 輸液相關反應：據報導，使用rituximab會出現嚴重 (包括致命) 的輸液相關反應，例如rituximab輸注後 24 小時內發生死亡。大多數致命的輸液相關反應發生在第一次輸液時。反應通常在 30 到 120 分鐘內發生，可能包括低血壓、血管性水腫、支氣管痙攣、缺氧、蕁麻疹，並且在更嚴重的情況下，肺浸潤、急性呼吸窘迫症候群、心肌梗塞、心室顫動、心源性休克和/或過敏性事件。

副作用	處理
輸液反應	■ 輕度輸液反應：中斷輸液或減慢輸液速度。症狀消失後，可恢復輸液，輸液速度至少降低 50%。 ■ 嚴重輸液反應：停用rituximab；為 3 級或 4 級輸液相關反應提供藥物治療。 ■ 如有必要，應立即使用治療超敏反應的藥物 (例如支氣管擴張劑、腎上腺素、皮質類固醇、氧氣)。

- 皮膚黏膜反應：使用rituximab可能會發生嚴重的，甚至是致命的皮膚黏膜反應。反應包括苔蘚樣皮炎、副腫瘤型天皰瘡、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壞死松解症和水皰性大皰性皮炎。

副作用	處理
嚴重的皮膚 黏膜反應	■ 停用rituximab ■ 尚未評估皮膚黏膜反應後再次暴露於rituximab的安全性

- 進行性多發性腦白質病變：使用rituximab可能會發生進行性多發性腦白質病變(PML)；有可能致命。臨床發現包括意識模糊/定向障礙、運動無力/偏癱、視力/言語改變以及運動協調性差，症狀持續數周至數月（Carson 2009）。

副作用	處理
進行性多發性腦 白質病變	■ 停用rituximab； ■ 還應考慮減少/停用同步化療或免疫抑制劑。

- 腎毒性：可能對非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 病人造成致命的腎毒性。接受順鉑和rituximab聯合治療NHL的病人在臨床試驗中出現腎毒性；這種組合不是批准的治療方案。
- 腫瘤溶解症候群：當作為單一藥物用於治療 NHL 時，在首次給藥後 12 至 24 小時內可能發生導致需要透析的急性腎功能衰竭（有時是致命的）的腫瘤溶解症候群。可能發生高鉀血症、低鈣血症、高尿酸血症和/或高磷血症。對高危病人（大量循環惡性細胞 $\geq 25,000/\text{mm}^3$ 或高腫瘤負荷）進行預防性治療（抗高尿酸血症治療、積極補充水分）。修正電解質異常並按指示給予支持治療。

藥物交互作用

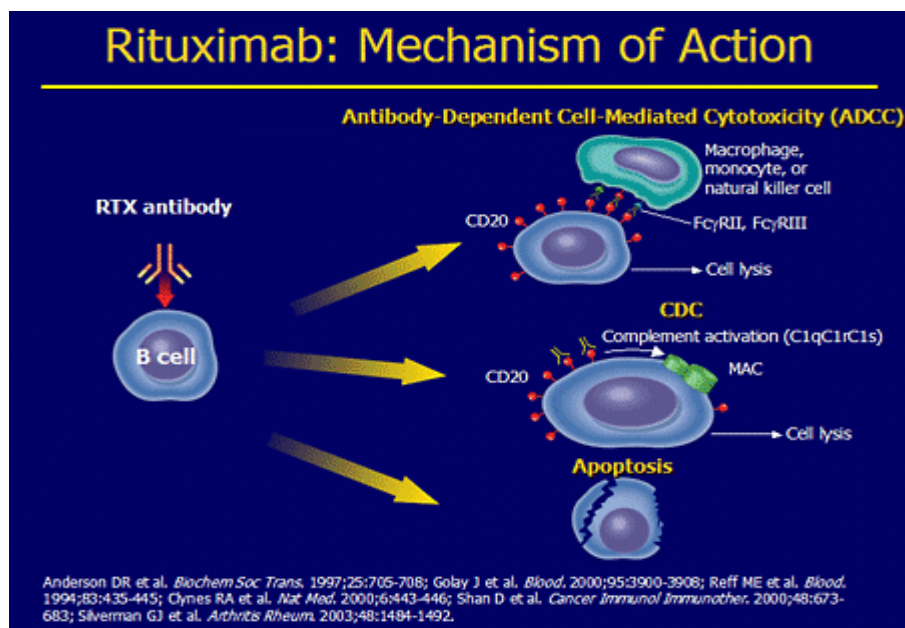
- 藥物的相互作用：存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 監控醫囑遵從性。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- CBC 與分類和血小板
- 電解質 (有腫瘤溶解症候群 TLS風險的病人)、
- 腎功能 (有 TLS 或腎毒性風險的病人)、
- 液體/水合狀態平衡。
- 監測血壓
- 生命徵兆。
- 心臟監測
- 腸阻塞/穿孔 (腹痛、嘔吐)、
- 腫瘤溶解症候群
- 皮膚黏膜反應的症狀。
- 如果懷疑進行性多發性腦白質病變，則進行腦部 MRI 掃描和腰椎穿刺。

機轉

rituximab 是一種針對 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原的株抗體。CD20 調節細胞週期的開始；作為鈣通道的作用。rituximab 與細胞表面的抗原結合，活化補體依賴性 B 細胞的細胞毒性。和人類細胞 Fc 受體結合，引起細胞殺傷。B 細胞被認為在類風濕性關節炎的發展和進展中起作用。通過靶向 B 細胞減少類風濕性關節炎的症狀，並延遲結構損傷的進展。



藥師小叮嚀

1. 輸注相關反應：包括過敏反應（如：皮疹、蕁麻疹、發燒、寒顫、支氣管痙攣、血管性水腫）及其他症狀（如：潮紅、低血壓、鼻炎、噁心、乏力、頭痛）等症狀。症狀通常出現在第一次輸注給藥的30分鐘至2小時發生，可能與細胞因子的釋放和/或其他化學介質有關。預防輸注有關症狀如下：
 - ✓ 每30分鐘，增加輸注速度
 - ✓ give diphenhydramine IV 50 mg and acetaminophen PO 500 mg before and every 4 hours during infusion. may withhold any antihypertensives 12 hours before and during infusion.
 - ✓ 對接受Rituximab 首次劑量的病人，要持續觀察，直到輸注結束30分鐘後。如果發生過敏症狀，應馬上停止輸注。
2. 輕微症狀可用：diphenhydramine, acetaminophen, salbutamol, or IV saline.
3. 嚴重反應可用：Diphenhydramine IV 30 mg, epinephrine IV 1mg, methylprednisolone IV 1-2mg/kg mg or hydrocortisone 100mg.
4. 當所有情況穩定後，大多數輕度反應病人可以完成整個輸注治療，而有嚴重反應者需要權衡風險與效益。重新開始時輸注速度可將原有的速率減半（例如，從150mg/h降低到75mg/h），穩定後，可慢慢增加速度，並且觀察反應。
5. 致命細胞素釋放綜合症候群(Fatal cytokine release syndrome)（0.04-0.07%）可能發生在第一次輸注的24小時內。症狀開始輸注後的1-2小時，包括：嚴重的呼吸困難、支氣管痙攣、缺氧、肺浸潤、急性呼吸衰竭、發燒、寒顫、蕁麻疹、血管性水腫，以及腫瘤溶解症候群。風險因子包括：腫瘤細胞量太高。如有以上症狀，立即停止輸注。先評估是否有肺腫瘤浸潤與腫瘤溶解綜合症候群，並且積極處理。當所有症狀都消失時，再開始輸注時，以不超過50%的速度重新啟動輸注（例如：從150降到75毫克/小時）