

Іванов Д.Д. , Завальна І.М. 

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Інфузійні реакції на введення ритуксимабу: алгоритм дій

For citation: *Pochki. 2022;11(2):81-85. doi: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.364*

Резюме. Актуальність. Алергічні реакції на введення ритуксимабу, що використовується протягом останніх 20 років, є нерідкісним явищем, вони спостерігаються, за даними літератури, у 32–62 % пацієнтів. **Мета дослідження:** розробити алгоритм керування побічними реакціями, що виникають під час введення ритуксимабу. **Матеріали та методи.** Проаналізований власний досвід лікування 46 пацієнтів із різними захворюваннями нирок, які отримували ритуксимаб за показаннями згідно із встановленим діагнозом. Оцінка інфузійних алергічних реакцій проводилась за P.M. Kasi et al. (2012) за 5 класами побічних явищ. **Результати.** Установлено, що алергічні реакції при введенні ритуксимабу виникали в 46 % пацієнтів у діапазоні від 1-го до 4-го класу. Імовірність їх виникнення згідно з класом була майже однаковою, проте дещо менше документовано випадків реакцій 4-го класу. Повторне введення дифенгідраміну, метилпреднізолону 125 мг або гідрокортизону 125 мг, за необхідності — салбутамолу, кисню дозволяло ліквідувати більшість реакцій, після чого відновлювали введення ритуксимабу, починаючи з 25 мг/год, поступово збільшуючи дозу до 300 мг/год. Таке введення, що проводилося 1–2 рази, було ефективним при 1–3-му класі алергічних реакцій. В одного пацієнта з реакцією 4-го класу виникла потреба у введенні омаліумабу. Узагальнений досвід дозволив навести графічний та описовий алгоритм дій при виникненні інфузійних побічних реакцій при введенні ритуксимабу. **Висновки.** На підставі власних даних та аналізу літератури сформульовано алгоритм керування інфузійними алергічними реакціями при внутрішньовенному призначенні ритуксимабу.

Ключові слова: алергічні інфузійні реакції; ритуксимаб; омаліумаб; керування інфузійними реакціями

Вступ

Ритуксимаб — химерне моноклональне антитіло до В-клітинного маркера CD20, на сьогодні значно розширені показання до його застосування в нефрології та ревматології. Останні настанови KDIGO 2021 із гломерулонефриту [1] передбачають призначення ритуксимабу як препарату першого ряду при мембранозному гломерулонефриті, хворобі мінімальних змін, ANCA-асоційованому гломерулонефриті, люпус-нефриті тощо. Рекомендації EULAR 2022 визначили ритуксимаб як препарат першої лінії при ревматоїдному артриті, васкуліті, пов'язаному з антинейтрофілії цитоплазматичними антитілами, а саме: гранулематозі з поліангіїтом (раніше — гранулематоз Вегенера), мікроскопичному поліангіїті та еозинофільному грануле-

матозі, пов'язаному з поліангіїтом (раніше — синдром Чарджа — Стросс).

Ураховуючи високу ефективність ритуксимабу, є ґрунтовні підстави для його подальшого більш широкого застосування в клінічній практиці в нефрологічних відділеннях, у першу чергу у вигляді внутрішньовенних інфузій. В Україні на сьогодні серед понад 40 нефрологічних відділень власний досвід призначення ритуксимабу мають лише 10 % із них.

Обмеження застосування ритуксимабу пов'язані не тільки з його високою ціною, а в першу чергу із можливими алергічними станами, які спостерігаються від незначних шкірних проявів та закладення носа до кропив'янки й розвитку бронхообструкції [2]. Інфузійні реакції, пов'язані з анафілаксією або алергічними

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: ivanovdd@ukr.net

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

реакціями, є найпоширенішими побічними ефектами застосування ритуксимабу, що документовано у 80–90 % рандомізованих контрольованих досліджень [3].

Нагадаємо, що для пацієнтів, які раніше не отримували лікування ритуксимабом, його введення починають зі швидкістю 25–50 мг/год, потім збільшують на 50 мг/год кожні 30 хвилин, максимум до 400–600 мг/год. За 30 хвилин до інфузії пацієнтам проводять премедикацію знеболювальними/жарознижувальними засобами (наприклад, ацетамінофеном), антигістамінними засобами (наприклад, дифенгідраміном) і, за показаннями, глюкокортикоїдами (наприклад, метилпреднізолоном), головним чином для мінімізації тяжкості реакцій на інфузію [4].

Мета роботи — сформулювати алгоритм дій при виникненні алергічних реакцій на інфузійне введення ритуксимабу.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходились 46 пацієнтів із нефрологічними захворюваннями, які потребували введення ритуксимабу, віком від 3 до 56 років. Із них чоловічої статі було 24 (52 %) особи, жіночої — 22 (48 %). Усі пацієнти отримували стандартне лікування у вигляді двох внутрішньовенних інфузій із проміжком 2 тижні із подальшим призначенням ритуксимабу в діапазоні 100–50 % залежно від наявності CD20 протягом наступних 1–3 років.

Для оцінки інфузійних реакцій використовували критерії побічних дій згідно із P.M. Kasi et al. (2012) [3] (табл. 1).

Статистичну оцінку результатів дослідження проводили в пакеті медичної статистики [5].

Результати

Інфузійні реакції мали прояви протягом перших 1–65 хвилин (25 ± 3) від початку інфузії ритуксимабу. Клінічні ознаки інфузійних реакцій, які включали лихоманку, озноб, нудоту, запаморочення, свербіж, кропив'янку/висип, ангіоневротичний набряк, набряк гортані, чхання, подразнення/ущільнення горла, кашель, охриплість голосу, бронхоспазм, гіпоксію із змінами артеріального тиску або без них чи аритмії, документовані у 21 людини (46 %). Розподіл згідно із класами поданий у табл. 2.

Як свідчать наведені в табл. 2 дані, імовірність мати інфузійну реакцію певного класу майже однакова. Наші спостереження свідчать про легкі форми алергічних реакцій в 11 пацієнтів (24 %), тяжкі — у 10 (22 %), із них тих, хто потребував відміни препарату, було четверо (9 %). При легких інфузійних реакціях швидкість інфузії зменшували або тимчасово припиняли її та відновлювали на половині попередньої швидкості після зникнення симптомів. Для пацієнтів третього і четвертого класів використовували повторне введення дифенгідраміну та метилпреднізолону.

Таблиця 1. Критерії загальної термінології для небажаних явищ

Ступінь токсичності	Короткий опис
1-й клас	Помірний; безсимптомні прояви або слабкі симптоми; тільки клінічні або діагностичні спостереження; втручання не показане
2-й клас	Помірний; показане мінімальне місцеве або неінвазивне втручання; обмеження щодо відповідного віку інструментального ADL ^a
3-й клас	Тяжкі або значущі з медичної точки зору реакції, які, однак, не загрожують безпосередньо життю; показані госпіталізація або продовження госпіталізації; припинення інфузії; обмеження самообслуговування ADL ^b
4-й клас	Наслідки, що загрожують життю; показане термінове втручання
5-й клас	Смерть, пов'язана з несприятливою подією

Примітки: ^a — інструментальний ADL відноситься до повсякденних видів діяльності, таких як приготування їжі, покупка продуктів або одягу, використання телефону та управління грошима; ^b — самообслуговування ADL означає купання, одягання та роздягання, приймання їжі, користування туалетом, прийом ліків і відсутність прикутості до ліжка (згідно із Загальними термінологічними критеріями Національного інституту раку для побічних явищ, версія 4.0 NCI, NIH, DHHS. Публікація NIH від 29 травня 2009 р., № 09-7473).

Таблиця 2. Частота інфузійних алергічних проявів у пацієнтів, які отримували ритуксимаб

Ступінь токсичності	Кількість пацієнтів, n (%)	Ризик щодо всіх інфузійних реакцій серед 46 пацієнтів
1-й клас	6 (13)	RR 1,704; 95% ДІ 0,610–4,758; NNT 10,895
2-й клас	5 (11)	RR 1,769; 95% ДІ 0,564–5,546; NNT 11,960
3-й клас	6 (13)	RR 1,704; 95% ДІ 0,610–4,758; NNT 10,895
4-й клас	4 (9)	RR 2,0; 95% ДІ 0,503–6,335; NNT 12,5
5-й клас	0	

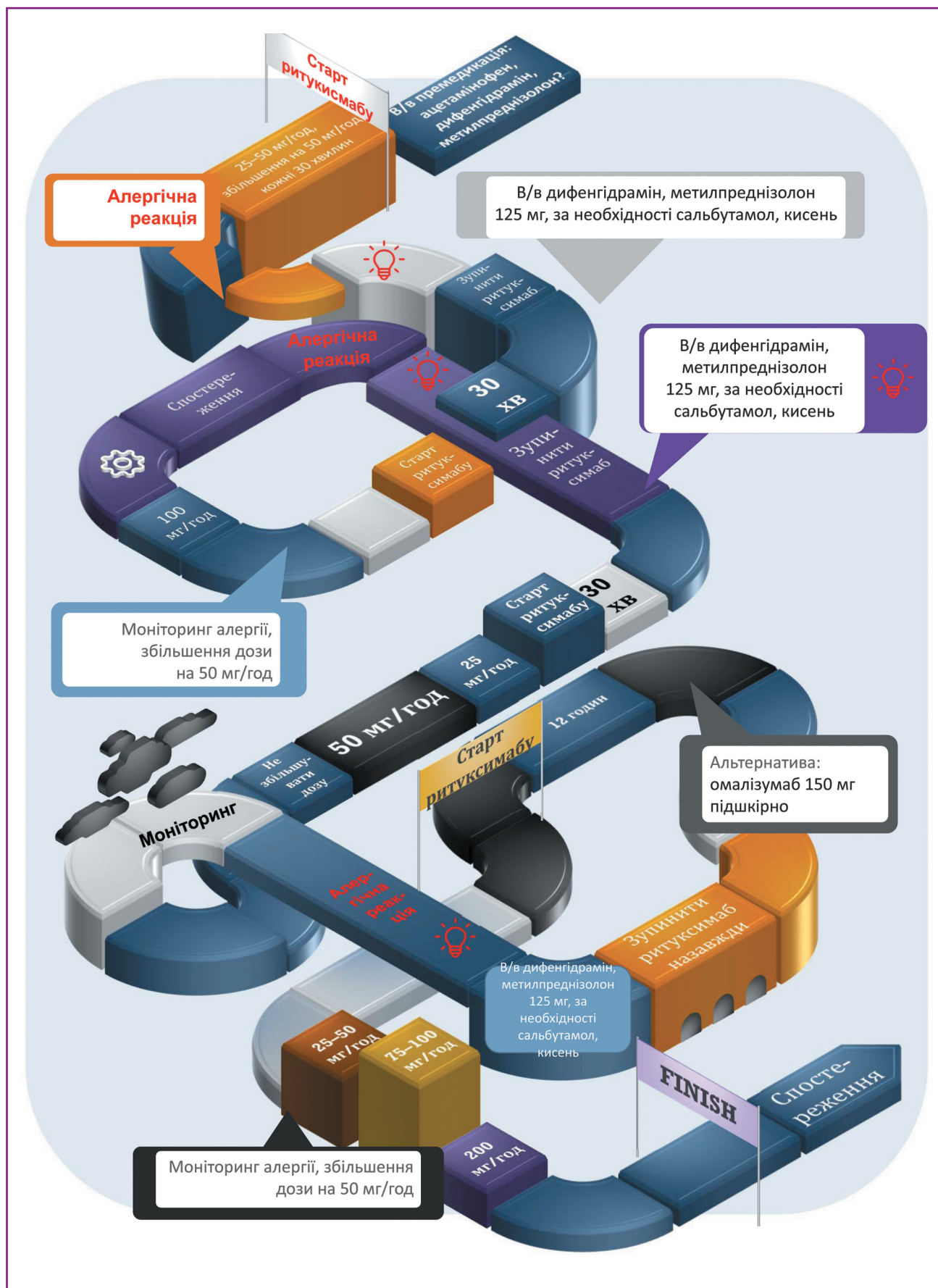


Рисунок 1. Алгоритм дій при введенні ритуксимабу

Четвертий клас реакцій привертає найбільшу увагу, адже два повторних введення дифенгідраміну та метилпреднізолону дозволили продовжити введення ритуксимабу на мінімальній швидкості 50 мг/хв лише двом пацієнтам, третьому припинили інфузію, четвертий пацієнт потребував введення омалізумабу 150 мг підшкірно. У цього пацієнта із полівалентною алергією і розвитком ангіоневротичного набряку припинили введення ритуксимабу після двократного введення метилпреднізолону та дифенгідраміну, йому ввели підшкірно омалізумаб 150 мг, а наступного дня — повну дозу ритуксимабу, через 2 тижні повторну дозу 1 г. Жодний пацієнт не потребував реанімаційних заходів у вигляді штучного дихання або введення адреноміметиків.

Частота інфузійних реакцій зменшилась у 52 % пацієнтів, яким була проведена премедикація внутрішньовенними глюкокортикоїдами.

Для купірування алергічних реакцій послідовно використовували зупинку введення ритуксимабу, повторне введення дифенгідраміну, метилпреднізолону 125 мг або гідрокортизону 125 мг, за необхідності — сальбутамол, кисень. При ліквідації алергічної реакції відновлювали введення ритуксимабу, починаючи із 25 мг/год, поступово збільшуючи до 300 мг/год. У разі повторного розвитку алергічної реакції знову повторювали зазначену послідовність, потім введення ритуксимабу на швидкості 25 мг/год, доводячи до 75–100 мг/год. При появі інфузійних реакцій зменшували дозу та залишали 25–50 мг/год. Таким чином, у двох пацієнтів введення 1 г ритуксимабу проводили у вигляді двох послідовних інфузій протягом 24 годин із нічною перервою, одній пацієнтці відмінили препарат.

Отриманий досвід дозволив сформулювати алгоритм дій при розвитку інфузійних реакцій на введення ритуксимабу (рис. 1).

Обговорення

На сьогодні ми маємо понад 12-річний власний досвід застосування ритуксимабу в пацієнтів із різними нозологічними формами ураження нирок. Сумарна ефективність ритуксимабу, за нашими спостереженнями, знаходиться в діапазоні 19–100 % і в середньому становить 87 %: найбільша вона при мембранозній нефропатії, хворобі мінімальних змін та АНСА-васкулітах [2, 6].

Розширення застосування ритуксимабу з огляду на його високу ефективність може бути також доцільним в умовах обмеженого надання медичної допомоги, адже дві інфузії і проміжок 6 місяців значно підвищують незалежність пацієнта в лікуванні [7].

Частота інфузійних реакцій, за нашими власними даними, відповідає таким у світовій літературі. Їх частота та вираженість зменшувалися з наступними циклами, а анафілаксія, що загрожувала життю, була рідкісною [8–10]. Гострі інфузійні реакції спостерігали у від 32 % пацієнтів, які отримували дві інфузії ритуксимабу 500 мг і дві інфузії 1000 мг, до 62 % пацієнтів [9].

Згідно з даними літератури, що збігається з нашими спостереженнями, тяжкість реакцій зазвичай була

від легкої до середньої тяжкості (1-й або 3-й ступінь), реакції 4-го ступеня були більш рідкісними та дозозалежними. Частота інфузійних реакцій у пацієнтів, яким була проведена премедикація внутрішньовенними глюкокортикоїдами, зменшувалася майже у два рази [9, 11]. У цьому дослідженні не було реакцій, що потребували госпіталізації, проте таке трапляється у практиці [12, 13].

Останнього року ми не вводимо заздалегідь глюкокортикоїди із двох причин. По-перше, гормони можуть значно знизити функцію нирок при рШКФ менше від 50 мл/хв, таке зниження може бути необоротним. По-друге, затримка рідини, підвищення артеріального тиску — це такі побічні дії гормонів, що не покращують якість життя пацієнтів, у половини хворих є зайвими як попередній засіб профілактики алергічних інфузійних реакцій при введенні ритуксимабу. Тому ми не вводимо заздалегідь глюкокортикоїди, якщо немає клінічних показань щодо основного захворювання або відсутня нагальна потреба профілактики інфузійних реакцій з огляду на анамнез хворого.

Можливою альтернативою внутрішньовенному введенню ритуксимабу стане його підшкірне застосування — ритуксимаб/гіалуронідаза 1400–1600 мг або поява доступного Obinutuzumab, який демонструє виняткову ефективність при мембранозній нефропатії [14].

Висновки

1. На підставі власного досвіду та аналізу літератури запропоновано алгоритм ведення пацієнтів, які мають алергічні інфузійні реакції при введенні ритуксимабу.

2. Використання омалізумабу є багатообіцяючою опцією для людей із полівалентною алергією, які потребують лікування ритуксимабом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Подяки. Автори висловлюють подяку компанії «Новартис Фарма Україна» та персонально п. Манані Гамісонія (Manana Gamisoniya, Novartis Pharma Services AG in Ukraine) за гуманітарну допомогу в період військових дій, що дозволила не переривати лікування пацієнтам, які потребували застосування омалізумабу.

References

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1–S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021.*
2. *Ivanov DD, Dyadyk OO, Rotova SO, Ivanova MD. 10-year personal experience of rituximab use in nephrological patients. Počki. 2020;9(2):99–104. doi:10.22141/2307-1257.9.2.2020.203409. (in Ukrainian).*
3. *Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. Crit Care. 2012 Aug 31;16(4):231. doi:10.1186/cc11304.*

4. Rituxim: instructions for the medical use. Available from: [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[20666\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[20666]).
5. Online Calculators. Available from: <https://www.gigacalculator.com/calculators/>.
6. Ivanov DD, Mordovec EM, Tikhonenko NO, Tomin KV. Lupus nephritis: experience of treatment with rituximab (clinical observation). *Počki*. 2012;(2):68-70. doi:10.22141/2307-1257.0.2.2012.176616. (in Ukrainian).
7. Vanholder R, De Weggheleire A, Ivanov DD, et al. Continuing kidney care in conflicts. *Nat Rev Nephrol*. 2022 May 30. doi:10.1038/s41581-022-00588-7.
8. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-2806. doi:10.1002/art.22025.
9. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1390-1400. doi:10.1002/art.21778.
10. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*. 1998 Sep 15;92(6):1927-1932.
11. Farzadfard F, Poursadeghfard M, Ashjazadeh N. Infusion-Related, Short-term, and Delayed Side Effects of Rituximab in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Shiraz E-Med J*. 2020;22(3):e101625. doi:10.5812/semj.101625.
12. Airas L, Nylund M, Mannonen I, Matilainen M, Sucksdorff M, Rissanen E. Rituximab in the treatment of multiple sclerosis in the Hospital District of Southwest Finland. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101980. doi:10.1016/j.msard.2020.101980.
13. Shaygannejad V, Fayyazi E, Badihian S, et al. Long-term tolerability, safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective study. *J Neurol*. 2019 Mar;266(3):642-650. doi:10.1007/s00415-019-09180-9.
14. Klomjit N, Fervenza FC, Zand L. Successful Treatment of Patients With Refractory PLA2R-Associated Membranous Nephropathy With Obinutuzumab: A Report of 3 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2020 Dec;76(6):883-888. doi:10.1053/j.ajkd.2020.02.444.

Отримано/Received 30.05.2022

Рецензовано/Revised 10.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2022 ■

Information about authors

Dmytro D. Ivanov, MD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

I.M. Zavalna, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5541-7351>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

D.D. Ivanov, I.M. Zavalna

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Infusion reactions to rituximab administration: algorithm of management

Abstract. Background. Allergic reactions to rituximab, which have been used for the past 20 years, are common in 32–62 % of patients. The purpose of the study: to develop an algorithm for controlling adverse reactions that occur during the introduction of rituximab. **Materials and methods.** The personal experience of treatment of 46 patients with various kidney diseases who received rituximab according to the indications according to the established diagnosis was analyzed. Evaluation of infusion allergic reactions was performed according to P.M. Kasi et al. (2012) for 5 classes of side effects. **Results.** It was found that allergic reactions to rituximab occurred in 46 % of patients in the range from 1 to 4 classes. The probability of their occurrence according to the class was almost the same, but somewhat less documented for the 4th grade.

Re-administration of diphenhydramine, methylprednisolone 125 mg or hydrocortisone 125 mg, if necessary salbutamol, oxygen allowed to eliminate most of the reaction, and then resumed the introduction of rituximab, starting from 25 mg/h, gradually increasing to 300 mg/h. This administration, performed 1–2 times, was effective in 1–3 classes of allergic reactions. For fourth grade, one patient required omalizumab. Generalized experience allowed to give a graphical and descriptive algorithm of actions in case of infusion side effects for rituximab. **Conclusions.** Based on special data and literature analysis, an algorithm for controlling infusion allergic reactions with intravenous rituximab was formulated.

Keywords: allergic infusion reactions; rituximab; omalizumab; control of infusion reactions