

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.21.023

英夫利西单抗治疗克罗恩病的使用情况分析*

王蓓蓓, 陈 静[△], 黄富宏

(扬州大学附属医院药剂科, 江苏 扬州 225001)

摘要:目的 总结英夫利西单抗(IFX)治疗克罗恩病(CD)的使用现状。方法 选取扬州大学附属医院信息系统(HIS)2017年9月至2018年8月使用过IFX的10例CD住院患者的临床资料,回顾性分析IFX使用情况,包括适应证、禁忌证、用药前筛查、使用剂量及疗程、药物联用情况、临床疗效及不良反应等。结果 10例CD患者使用IFX均符合适应证要求,且排除禁忌证并完成用药前筛查,按药品说明书给予合适剂量、疗程及联合用药;1例临床症状尚稳定的缓解期患者,因内镜下表现较重,使用IFX治疗后明显好转;1例为缓解期转入医院行进一步维持治疗;其余8例在使用IFX后临床症状明显缓解。1例外院转入为进一步维持治疗CD患者除外,其余9例患者在使用IFX治疗后8周时与治疗前相比,平均Best CDAI评分、C反应蛋白、红细胞沉降率、血小板计数均明显下降,血清白蛋白与血红蛋白均明显升高($P < 0.05$);10例CD患者共发生4例不良反应,包括输液反应和感染。结论 IFX能迅速缓解CD患者的临床症状,治疗有效,需个体化、规律使用,安全性良好。

关键词: 克罗恩病;英夫利西单抗;炎症性肠病;抗肿瘤坏死因子;合理用药

中图分类号:R969.3;R975

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)21-0074-03

Application of Infliximab in the Treatment of Crohn's Disease

WANG Beibei, CHEN Jing, HUANG Fuhong

(Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, China 225001)

Abstract: Objective To summarize the application of infliximab(IFX) in the treatment of Crohn's disease(CD). **Methods** The data of ten inpatients treated with IFX from September 2017 to August 2018 were selected from the hospital information system(HIS) in the Affiliated Hospital of Yangzhou University. The application of IFX(indications, contraindications, pre-medication screening, dosage and course of treatment, drug combination therapy, clinical efficacy and adverse reactions) were retrospectively analyzed. **Results** Ten patients with CD who used IFX met the requirements of indications, the contraindications were excluded and the pre-medication screening was completed. According to the requirements of the drug instructions, the patients were given appropriate dosage, course of treatment and combination of drugs. One patient with stable clinical symptoms in the remission stage showed significant improvement after treatment with IFX because of severe endoscopic manifestations. One patient was transferred to the hospital from other hospital for further maintenance treatment in the remission period. The clinical symptoms of the other 8 patients were relieved obviously after using IFX. Except for one patient with CD transferred to the hospital from other hospital for further maintenance, the average Best CDAI score, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and platelet count of the other 9 patients after 8 weeks of IFX treatment were significantly lower than those before treatment, while the levels of serum albumin and hemoglobin were significantly higher than those before treatment($P < 0.05$). There were 4 adverse drug reactions in 10 patients with CD, mainly due to transfusion reaction and infection. **Conclusion** IFX can rapidly relieve the clinical symptoms of patients with CD, and the treatment is effective and safe. IFX should be used individually and regularly.

Key words: Crohn's disease; infliximab; inflammatory bowel disease; anti-tumor necrosis factor; rational drug use

克罗恩病(CD)是一种目前病因尚不明确的胃肠道慢性炎性肉芽肿性疾病,病变部位多见于末端回肠和邻近结肠,但从口腔至肛门各段消化道均可受累,呈节段性或跳跃式分布。临床以腹痛、腹泻、腹块、瘻管形成和肠梗阻为特点,可伴有发热、营养障碍等全身表现,以及关节、皮肤、眼、口腔黏膜、肝等肠外损害^[1]。英夫利西单抗(IFX)是首个用于治疗CD的生物制剂,为促炎性细胞因子的拮抗剂,适用于接受传统治疗效果不佳的中重度活动性和瘻管性CD患者。本研究中回顾性分析了该院IFX治疗CD患者的使用情况及其疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取扬州大学附属医院2017年9月至2018年8月住院使用IFX治疗的CD患者10例。其中,男8例,女2例;发病年龄16~50岁,平均 (32.4 ± 11.9) 岁;在首次使用IFX时,按Best CDAI积分评估病情,缓解期2例,中度活动期7例,重度活动期1例;病变部位位于结肠2例,回结肠5例,累及上消化道1例,回结肠并累及上消化道2例,狭窄型6例(合并肛瘻1例,肛周脓肿1例),非狭窄非穿透型4例(合并肛瘻2例)。观察期

*基金项目:江苏省扬州市2018年市级计划-政策引导计划(软科学研究)[YZ2018167]。

第一作者:王蓓蓓,女,大学本科,主管药师,研究方向为合理用药,(电子信箱)wangbeibei_513@163.com。

[△]通信作者:陈静,女,大学本科,副主任中药师,研究方向为药理学、中药学,(电子信箱)dentgaj@126.com。

内,首次启用 IFX 7 例;观察期前已规律应用 IFX 6 次,后停用 IFX 1 年,于观察期内再次启用 IFX 1 例,在外院应用 IFX 规律治疗 6 次后来扬州大学附属医院行进一步维持治疗 1 例;8 年前首次规律应用 IFX 2 次,病情缓解后停药,于观察期内再次启用 IFX 1 例。

1.2 方法

依据《抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体治疗炎症性肠病的专家共识(2017)》(以下简称《共识》)对病历进行回顾性分析,从适应证、禁忌证、用药前筛查、使用剂量及疗程、药物联用情况、临床疗效及不良反应等方面进行分析、评价。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 适应证

《共识》中指出,对确诊时具有预测疾病预后不良高危因素的 CD 患者,可早期应用抗肿瘤坏死因子(TNF)药物。预后不良的高危因素包括伴肛周病变,病变范围广泛,小肠受累长度超过 100 cm,伴食管、胃、十二指肠病变,发病年龄 40 岁以下,首次发病即需要激素治疗。下列临床情况可作为优先推荐使用抗 TNF 药物的指征:考虑因疾病活动并发的消化道出血;广泛结肠受累,存在结肠深大溃疡;肠外表现突出(如关节、皮肤损害);有妊娠愿望的育龄期;接受过激素治疗而复发频繁(复发每年不少于 2 次);病程短于 2 年;存在炎症非纤维性狭窄性病变^[2]。10 例 CD 患者中,在首次使用 IFX 时,4 例非狭窄非穿透型 CD 患者中,中度活动性 2 例,重度活动性 1 例,缓解期 1 例,合并肠外表现的 3 例,且 4 例全部具有预测疾病预后不良高危因素,其中 1 例缓解期 CD 患者为外院行 IFX 规律治疗转我院进一步维持治疗。6 例狭窄型 CD 患者均为炎症非纤维性狭窄性病变,其中,中度活动性 5 例,缓解期 1 例,且均存在预后不良的高危因素及(或)优先推荐使用抗 TNF 药物指征。

2.2 禁忌证

10 例 CD 患者在使用 IFX 治疗前均已排除禁忌证,其中 1 例在首次使用 IFX 时合并肛周脓肿及 1 例在第 7 次使用 IFX 时合并肛周脓肿的患者在治疗前已充分引流,并经抗感染治疗好转后予 IFX,1 例患者合并上呼吸道感染,在抗感染、对症治疗并进一步观察病情后择期应用 IFX。

2.3 用药前筛查

10 例 CD 患者在使用 IFX 治疗前均已完善结核分枝杆菌感染及慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染等筛查。

2.4 使用剂量、疗程及药物联用情况

10 例 CD 患者使用 IFX 的剂量除 1 例在第 3 次治

疗时予以 400 mg、静脉滴注外,其余均为 300 mg、静脉滴注,经与管床医师进一步确认核实,IFX 的剂量调整是由于患者疾病活动且疗效不佳而增加剂量,其余每次给药剂量均为 300 mg,是按 IFX 药品说明书中 5 ~ 10 mg/kg 的用法用量,综合患者病情及 IFX 药品每支 100 mg 的剂量后决定的。截至 2018 年 8 月 31 日,10 例 CD 患者使用 IFX 3 ~ 9 次,总次数为 49 次,平均 4.9 次。10 例 CD 患者中,8 例是在第 0, 2, 6 周及随后每隔 8 周予以 IFX,1 例由于病情需要在第 4 次提前 4 周使用 IFX,之后隔 8 周予以 IFX,1 例患者由于腹痛伴发热,考虑疾病活动,第 3 次提前 1 周予 IFX 治疗。《共识》指出,患者对 IFX 初始应答后,随着时间的推移会出现继发失效,即应答反应逐渐减弱,可考虑优化药物剂量,增加剂量或缩短疗程^[2]。10 例 CD 患者在接受 IFX 治疗过程中,3 例联用硫唑嘌呤;1 例于治疗早期(治疗前 6 个月)联合使用硫唑嘌呤,并于治疗前 20 d 停用;1 例于用药前 22 d 使用强的松 30 mg,1 日 1 次,口服,诱导缓解,第 10 天减量至 20 mg,使用 IFX 当天停用强的松;1 例于用药前 4 d 使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg,静脉推注,诱导缓解,连续使用 4 d,于使用 IFX 前 1 d 停用,经与管床医师确认后,是在确定使用 IFX 前由于患者病情缓解不明显,予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 诱导缓解。《共识》指出,“IFX 治疗早期(前 6 个月)联合使用免疫抑制剂(硫唑嘌呤)可降低其免疫原性,提高临床缓解率和黏膜愈合率。但长期联合治疗可能增加机会性感染和淋巴瘤的发生风险^[2]”,故选择单药或联合治疗,需根据临床情况给予个体化治疗方案。10 例 CD 患者在接受 IFX 治疗过程中,有 3 例联用了硫唑嘌呤,经管床医师确认后,是由于大部分 CD 患者无法坚持长期使用 IFX 治疗,且硫唑嘌呤起效较慢,用药 12 ~ 16 周后才达到最大疗效,故在 IFX 停用前加用硫唑嘌呤,主要是在 IFX 诱导症状缓解后,继续维持撤离 IFX 的临床缓解。我国医师在选用免疫抑制剂时选用硫唑嘌呤的经验较多^[3],NUDT15 基因多态性检测对预测包括我国在内的亚洲人群骨髓抑制的临床意义重大^[4],还有待进一步研究,以指导个体化用药。

2.5 临床疗效

临床症状:8 例中、重度活动性 CD 患者接受 IFX 1 次治疗后临床症状明显缓解;1 例缓解期 CD 患者,临床症状尚稳定,但因红细胞沉降率(ESR)、超敏 C 反应蛋白持续偏高,且腹部 CT 及小肠镜提示内镜下小肠多发炎症狭窄,内镜下表现较重,予以升阶梯使用 IFX 治疗,进一步控制病情进展,启用 IFX 治疗后内镜下表现明显好转;另 1 例为缓解期转入医院行进一步维持治疗。

Best CDAI 评分:10 例 CD 患者,去除 1 例外院转入为进一步维持治疗者外,其余 9 例在治疗前平均 Best CDAI 评分为(274.2 ± 91.7)分,治疗后 8 周时平均为(148.9 ± 47.6)分,治疗后 16 周时,3 例的平均评分为

表1 CD患者采用IFX治疗前后实验室指标变化($\bar{X} \pm s, n=9$)

时间	ALB(g/L)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	ALT(U/L)
治疗前	35.9 $\pm$ 5.1	39.6 $\pm$ 29.8	26.9 $\pm$ 21.3	5.7 $\pm$ 1.7	115.1 $\pm$ 24.6	260.6 $\pm$ 91.0	18.6 $\pm$ 9.9
治疗后8周	44.1 $\pm$ 4.4	11.0 $\pm$ 19.5	8.4 $\pm$ 8.6	5.5 $\pm$ 2.0	134.3 $\pm$ 13.0	182.1 $\pm$ 60.2	20.6 $\pm$ 8.2
t值	-3.866	3.092	3.251	0.314	-3.102	2.967	-1.031
P值	0.005	0.015	0.012	0.762	0.015	0.018	0.333

(116.3 $\pm$ 32.9)分,差异显著($P<0.05$)。

实验室指标:10例CD患者中,1例为外院转入进一步维持治疗,缺乏入院前的相关数据资料,故分析9例CD患者治疗前后实验室指标变化情况。治疗前,9例CD患者血清白蛋白(ALB)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)基本在正常范围内,C反应蛋白(CRP)、ESR炎症指标高于正常范围,血红蛋白(Hb)低于正常范围;治疗后8周时患者的WBC与ALT基本正常,差异无统计学意义($P>0.05$);CRP,ESR,PLT均明显下降,ALB与Hb明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见表1。

2.6 不良反应

10例CD患者中,1例在静脉滴注IFX过程中出现胸闷、心悸,全身皮疹,伴瘙痒,予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40mg静脉推注,马来酸氯苯那敏10mg肌肉注射后,皮疹消退,胸闷、心悸症状好转,后减慢滴速,患者无明显不适;1例第1次使用IFX后次日诉觉腹痛,发热;1例第1次使用IFX后3d发热,体温最高38℃,物理降温后好转;1例第1次使用IFX后发生上呼吸道感染;其余6例在使用IFX后均无明显不良反应。

3 讨论

10例CD患者在使用IFX治疗后,7例中度活动期患者在治疗后8周有6例达到缓解期,另1例在治疗后16周评估达到缓解期;1例重度活动期患者在治疗后8周达到缓解期;1例缓解期患者使用IFX持续缓解;1例缓解期患者虽然临床症状尚稳定,但内镜下表现较重,使用IFX后内镜下表现明显好转。

ACCENT I,ACCENT II,REACH等多个大型临床试验及国内外多项临床研究已证实,IFX对CD的缓解率可达36%~88%^[5-6]。此外,SCHNITZLER等^[7]的研究发现,患者在停止IFX治疗后,中位维持缓解时间可达47.3个月(标准四分位数间距为20.8~66.4个月),提示IFX撤退后仍可维持长期缓解,本研究中1例活动性CD患者停用IFX后维持缓解时间达8年。

10例CD患者,有2例分别为IFX治疗缓解后1年和8年,由于病情需要再次使用IFX,故开始新的治疗周期。目前,尚缺乏足够证据给出何时停用IFX的推荐意见^[2]。生物制剂停药或继续治疗的权衡,应全面考虑多方面的因素,其中应重点考虑的因素包括患者病史、先前手术史、疾病严重程度和治疗失败情况,尤其要评估目前的疾病状况。

另外,10例CD患者中有8例患者联合使用了肠内营养液,因CD是消化道慢性非特异性炎症,常发生的全身症状是营养不良,且活动期合并营养不良比缓解期更普遍,这会导致活动期缓解减慢,或复发频率加快。因此,改善CD患者的营养状况甚至给予营养治疗非常重要^[8]。《炎症性肠病营养支持治疗专家共识(第二版)》亦推荐营养支持治疗能诱导CD缓解,并可能有助于维持缓解,强烈推荐营养支持治疗首选肠内营养^[9]。临床会对患者进行营养风险筛查和营养状况评估后决定是否实施营养支持治疗。

临床CD患者日益增多,医师、药师和患者在选择治疗方案时,应充分权衡各种治疗方案的潜在获益和风险。在使用IFX治疗前应进行严格的活动性感染筛查,且使用过程中应根据不同的临床情况,在医师、药师与患者充分沟通后决定是否采取联合用药治疗方案,并在用药过程中严密观察药品不良反应。

参考文献:

- [1] 魏晓霞,董亚琳,王茂义,等. 克罗恩病患者用药方案分析及药学服务[J]. 中国药师,2014,17(12):2097-2099.
- [2] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体治疗炎症性肠病的专家共识(2017)[J]. 中华消化杂志,2017,37(9):577-580.
- [3] ZHANG Y, XIA JJ, XIAO P, et al. Standard-dose versus low-dose azathioprine in the treatment of Crohn's disease: a prospective randomized study[J]. J Dig Dis, 2016, 17(11):747-755.
- [4] 冉志华,童锦禄. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)克罗恩部分解读[J]. 中华消化杂志,2018,38(5):315-317.
- [5] NANDA KS, CHEIFETZ AS, MOSS AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease(IBM): a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(1):40-47.
- [6] 宓林,于晓峰,邹健. 英夫利昔治疗炎症性肠病的国内研究系统回顾[J]. 国际消化病杂志,2013,33(4):279-282.
- [7] SCHNITZLER F, FIDDER H, FERRANTE M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort[J]. Gut, 2009, 58(4):492-500.
- [8] 赵红梅,游洁玉. 肠内营养疗法在克罗恩病中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(4):318-320.
- [9] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组,中华医学会肠外与肠内营养学会胃肠病与营养协作组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识(第二版)[J]. 中华炎症性肠病杂志,2018,2(3):154-172.

(收稿日期:2018-12-20)