

信迪利单抗致史-约综合征、中毒性表皮坏死松解症的文献分析

龚银华^{1*}, 谢 诚¹, 毛近朱², 高 杰^{1#}(1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215006; 2. 苏州大学附属第一医院皮肤科, 江苏 苏州 215006)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1394-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.022



摘要 目的:探讨信迪利单抗致史-约综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)等药品不良反应发生的情况及特点,为临床合理应用该药提供参考。方法:检索 PubMed、Embase、中国知网、维普数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,搜集建库至 2022 年 9 月的关于信迪利单抗致 SJS、TEN 的文献报道,并进行统计分析。结果:纳入 10 篇文献,涉及 10 例发生药品不良反应的患者,其中男性、女性患者各 5 例;年龄为 27~81 岁,中位年龄为 67 岁;SJS 2 例(占 20%),TEN 7 例(占 70%),SJS/TEN 重叠征 1 例(占 10%);使用信迪利单抗后,SJS 的中位发生时间为 10.5(7,14) d,TEN 的中位发生时间为 21(12,77) d,SJS/TEN 重叠征发生时间为 7 d。3 例患者单纯使用信迪利单抗,3 例患者联合紫杉醇类+铂类药物化疗,2 例患者联合吉西他滨+铂类药物化疗,2 例患者联合应用安罗替尼。信迪利单抗累计剂量达 800 mg 时发生 TEN 1 例;累计剂量达 600 mg 时发生 TEN 1 例;累计剂量达 400 mg 时发生 TEN 1 例;累计剂量达 200 mg 时发生 SJS 2 例,TEN 4 例,SJS/TEN 重叠征 1 例。10 例患者均使用全身性糖皮质激素治疗。有 5 例患者使用静脉注射免疫球蛋白治疗,其中 TEN 4 例,经治疗 3 例好转,1 例死亡;SJS/TEN 重叠征 1 例,经治疗好转。结论:应重视信迪利单抗引起的 SJS、TEN,该类皮肤不良反应在各剂量均有可能发生;在所检索病例中,信迪利单抗联合紫杉醇类药物化疗时该类皮肤不良反应较高发;医务人员应了解发病特点及早期识别皮疹反应,一旦发生,应根据患者情况尽早给予对症治疗,降低病死率。

关键词 信迪利单抗;药品不良反应;史-约综合征;中毒性表皮坏死松解症

Literature Analysis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Sintilimab

GONG Yinhua¹, XIE Cheng¹, MAO Jinzhu², GAO Jie¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the occurrence and characteristics of adverse drug reactions such as Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) induced by sintilimab, so as to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** PubMed, Embase, CNKI, VIP, Wanfang Data and CBM databases were retrieved to collect literature related to SJS and TEN induced by sintilimab from the establishment of the database to Sept. 2022. **RESULTS:** A total of 10 articles were included, with 10 patients with adverse drug reactions, including 5 males and 5 females, aged from 27 to 81 years, with a median age of 67 years. There were 2 cases of SJS (20%), 7 cases of TEN (70%), and 1 case of SJS/TEN (10%). The median time of occurrence of SJS was 10.5 (7,14) d, the median time of occurrence of TEN was 21 (12,77) d, and the median time of occurrence of SJS/TEN was 7 d after administration of sintilimab. Three patients received sintilimab alone, 3 patients received paclitaxel + platinum-based chemotherapy, 2 patients received gemcitabine + platinum-based chemotherapy, and 2 patients were combined with anlotinib. One case of TEN occurred at a cumulative dose of 800 mg of sintilimab; one case of TEN occurred at a cumulative dose of 600 mg; one case of TEN occurred at a cumulative dose of 400 mg; and two cases of SJS, four cases of TEN, and one case of SJS/TEN occurred at a cumulative dose of 200 mg. Ten patients were treated with systemic corticosteroids, and 5 patients were given intravenous immunoglobulin, including 4 patients with TEN, 3 patients were improved after treatment, and 1 died; one case of SJS/TEN was improved after treatment. **CONCLUSIONS:** Attention should be paid to SJS and TEN induced by sintilimab, which may occur at all doses. In the retrieved cases, the incidence of adverse drug reactions in skin is higher when sintilimab is combined with paclitaxel. Medical staff should understand the characteristics of the disease and identify the rash reaction early. Once it occurs,

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:gongyinhua89@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:药品不良反应研究、抗感染药学。E-mail:gj1940@163.com

symptomatic treatment should be given as soon as possible according to patients' conditions to reduce the fatality rate.

KEYWORDS Sintilimab; Adverse drug reactions; Stevens-Johnson symptom; Toxic epidermal necrolysis

信迪利单抗是针对程序性死亡受体 1(PD-1)的免疫检查点抑制剂,于 2018 年 12 月 24 日经国家药品监督管理部门批准上市,用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗,后被批准联合化疗用于非鳞状非小细胞肺癌、鳞状非小细胞肺癌,不可切除或转移性肝癌等的一线治疗。信迪利单抗诱发皮肤反应较为常见,大多较轻微,但也有诱发致命性的史-约综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)的病例报道。研究结果显示, SJS 的平均病死率为 1%~5%, TEN 的病死率为 25%~35%^[1]。累及>30%的皮肤为 TEN,累及 10%~30%的皮肤为 SJS/TEN 重叠征^[2]。根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2019)》, SJS 和 TEN 设为 G3(重度)毒性或 G4 级(危及生命)毒性^[3]。信迪利单抗在我国上市时间不长,我国医务人员对其严重的皮肤毒性了解不足。为客观了解信迪利单抗致 SJS、TEN 的特点,本研究全面检索国内外数据库,对信迪利单抗致 SJS、TEN 的个案进行深度挖掘分析,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索 Embase、PubMed、中国知网、维普数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,获取信迪利单抗致 SJS、TEN 的病例报道。中文检索词为“信迪利单抗”“不良反应”“例”或“致”;英文检索词为“sintilimab”“adverse drug reaction”“Stevens-Johnson syndrome (SJS)”“toxic epidermal necrolysis (TEN)”“induced”或“case report”等。检索时间为建库至

2022 年 9 月。纳入标准:国内外公开发表的信迪利单抗致 SJS、TEN 的病例个案或群案;病例各项信息完整,出现 SJS、TEN 的过程及处理、转归等记录全面。排除标准:资料不全的文献。

1.2 统计学方法

采用回顾性研究方法,提取患者基本信息、疾病情况、用药情况, SJS、TEN 的发生时间、临床诊断及表现、临床处理及转归等信息,并对相关数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。

2 结果

2.1 文献收集情况

初步检索到 199 篇文章,经过筛选,最终纳入符合要求的有效文献 10 篇^[4-13],见图 1。共收集到信迪利单抗相关 SJS、TEN 的病例 10 例,病例报道完整且质量较高,患者的临床资料见表 1。

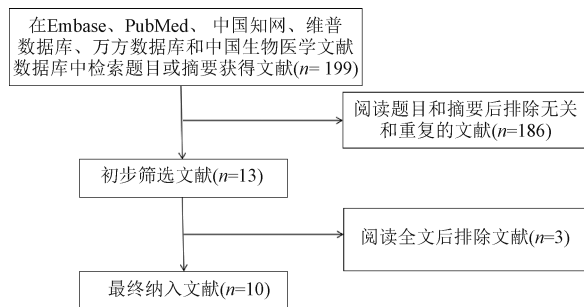


图 1 文献筛选流程

表 1 10 例信迪利单抗相关 SJS、TEN 患者的临床资料

病例编号	文献	年龄/岁	性别	肿瘤类型	信迪利单抗使用情况	联合治疗	信迪利单抗累积剂量/mg	SJS/TEN 发生时间/d	皮肤毒性反应诊断	黏膜受累部位
1	曾慧明等(2022年) ^[4]	55	女性	食管鳞癌	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	既往紫杉醇、吉西他滨	200	14	SJS	口角、口腔黏膜
2	徐鲁杰等(2022年) ^[5]	34	男性	霍奇金淋巴瘤	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	吉西他滨+顺铂	200	7	SJS	无
3	王永洪等(2022年) ^[6]	81	男性	左下肺鳞癌	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	无	200	12	TEN	咽喉、口、舌
4	单彬等(2022年) ^[7]	72	男性	左下肺鳞癌	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	紫杉醇脂质体+卡铂	200	24	TEN	眼周、口唇、外生殖器、肛周
5	李腊梅等(2022年) ^[8]	69	男性	左肺鳞癌	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	紫杉醇+卡铂	400	21	TEN	眼周、生殖器
6	谢一航(2021年) ^[9]	72	女性	胆囊低分化腺癌	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	安罗替尼, 口服 12 mg, 第 1-14 日	200	13	TEN	结膜、双唇、外生殖器
7	Zhao 等(2022年) ^[10]	72	女性	转移性胆囊癌	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	安罗替尼	200	7	TEN	口腔感染
8	Yang 等(2022年) ^[11]	65	男性	NK/T 细胞淋巴瘤	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	培门冬酶、吉西他滨和奥沙利铂(P-GemOx 方案)	800	77	TEN	嘴唇、口、肛周
9	Li 等(2021年) ^[12]	38	女性	宫颈癌	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	紫杉醇+奈达铂	600	70	TEN	口咽、会阴黏膜
10	huang 等(2022年) ^[13]	27	女性	鼻咽癌	200 mg, 静脉滴注, 每 21 d 给药 1 次	既往白蛋白紫杉醇+顺铂化疗 3 次	200	7	SJS/TEN	眼、鼻、口黏膜

2.2 患者基本情况

10 例信迪利单抗致 SJS、TEN 的个案报道中,女性患者 5 例,男性患者 5 例;年龄为 27~81 岁,中位年龄为 67 岁,<49 岁 3 例(占 30%),50~<60 岁 1 例(占 10%),≥60 岁 6 例(占 60%)。

2.3 患者用药情况

10 例患者中,3 例(占 30%)单纯使用信迪利单抗,其中 2 例既往有紫杉醇类药物使用史,包括紫杉醇、紫杉醇白蛋白 2 种剂型;7 例(占 70%)联合用药,其中 3 例联合紫杉醇类药物(紫杉醇 2 例、紫杉醇脂质体 1 例)+铂类药物化疗,2 例联合

吉西他滨+铂类药物化疗,2例联合安罗替尼,见表1。信迪利单抗累计剂量达800 mg时发生TEN 1例;累计剂量达600 mg时发生TEN 1例;累计剂量达400 mg时发生TEN 1例;累计剂量达200 mg时发生SJS 2例、TEN 4例、SJS/TEN 1例;中位累计剂量为200 mg。

2.4 SJS、TEN 的发生情况

10例患者中,SJS/TEN重叠征1例,SJS 2例,TEN 7例。使用信迪利单抗后,TEN的中位发生时间为21(12,77) d,SJS

的中位发生时间为10.5(7,14) d,SJS/TEN重叠征的发生时间为7 d。9例患者(占90%)伴随黏膜受累,其中7例口腔黏膜受累;4例眼部黏膜受累;4例生殖器受累;1例咽部受累;2例肛周受累,见表1。7例患者发生严重皮肤不良反应前出现前驱性皮疹;2例SJS病例中,1例有前驱性皮疹;7例TEN病例中,6例存在前驱性皮疹,其中2例出现在躯干,3例出现周身散在红斑,1例为背部痒疹;1例SJS/TEN重叠征病例无前驱性皮疹,见表2。

表2 信迪利单抗相关SJS、TEN病例的治疗及转归

病例编号	前驱性皮疹	系统性治疗	转归
1	颜面部散在小丘疹痒疹	停用信迪利单抗;甲泼尼龙40 mg/d+抗组胺药	好转
2	无	停用信迪利单抗;甲泼尼龙40 mg/d,口服泼尼松片10 mg,1日1次,逐渐减量停药	痊愈
3	无	口服泼尼松片20 mg,1日2次+抗组胺药;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg/d	死亡
4	周身皮疹伴痒疹	停用信迪利单抗;甲泼尼龙80 mg/d,后逐渐减量,同时服用醋酸泼尼松片	好转
5	第1剂后2 d四肢出现少量红色斑丘疹伴痒疹	停用信迪利单抗;甲泼尼龙40 mg/d加量至80 mg/d、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)	死亡(肺部感染)
6	全身出现散在红斑、丘疹	停用信迪利单抗;甲泼尼龙40 mg/d,IVIG 20 g/d,第7日IVIG加量至40 g/d×5 d	好转
7	出现躯干和下肢远端少量散发的皮疹	停用信迪利单抗;甲泼尼龙从0.8 mg/(kg·d)逐渐加量至1.6 mg/(kg·d),随后予以IVIG 800 mg/(kg·d)×3 d	好转
8	背部出现少量皮疹伴痒疹	停用信迪利单抗;静脉给予甲泼尼龙40 mg加量至80 mg,IVIG 1.0 g/(kg·d)×5 d	好转(转至康复医院)
9	周身较大片红斑,部分色素沉着	停用信迪利单抗;甲泼尼龙80 mg/d,IVIG 0.4 g/(kg·d)	死亡
10	无	停用信迪利单抗;甲泼尼龙80 mg/d,IVIG 0.4 g/(kg·d)×5 d	好转

2.5 SJS、TEN 的治疗及转归

出现该类皮肤反应后,10例患者均入院治疗,均报告了治疗方法,含专业护理,使用系统性类固醇、IVIG等治疗手段。2例SJS患者经过治疗,1例好转,1例痊愈;7例TEN患者经过治疗,3例好转,1例好转、转护理院治疗,3例死亡;1例SJS/TEN重叠征患者经过治疗,好转,见表2。

3 讨论

免疫检查点抑制剂引起的不良反应被认为与整个免疫系统的过度激活有关,SJS、TEN与细胞介导的细胞毒性反应导致角质细胞大量凋亡有关^[14]。分子的阻断可能导致改变免疫平衡,如TEN,主要由T细胞介导^[15]。

3.1 信迪利单抗致SJS、TEN的临床特点

本研究中,使用信迪利单抗发生SJS、TEN的患者共10例,男女比例为1:1,男女占比相近;≥55岁7例(占70%),其中SJS 1例(1/7,14%),TEN 6例(6/7,86%),可见信迪利单抗致SJS、TEN的不良反应用于中老年人。因此,使用免疫检查点抑制剂前,应严格把握患者的基础情况,完善各项相关检查。患者发生皮肤不良反应距离首次信迪利单抗用药的平均时间为25.9 d(7~77 d),与文献报道的潜伏期基本一致^[2,16]。发生时间集中在首次使用信迪利单抗后7 d的有3例,10~14 d的有3例。使用信迪利单抗后,SJS的中位发生时间为10.5(7,14) d,TEN的中位发生时间为21(12,77) d,SJS/TEN重叠征的发生时间为7 d,发生时间由早至晚依次为SJS/TEN重叠征、SJS反应、TEN反应。受累部位主要为口腔、生殖器和眼部黏膜,提示临床在使用信迪利单抗后应重点观察上述3处黏膜。10例患者中,7例出现前驱性皮疹,提示早期的皮疹可能为发生SJS、TEN的信号,临床医护人员应及时发现并做好处理,及时停药。

3.2 信迪利单抗致SJS、TEN与联合用药的关系

喹诺酮类^[17]、紫杉醇^[18]等药物易致SJS、TEN等不良反。本研究纳入的10例个案中,3例(占30%)单纯使用信迪利单抗,其中2例既往有紫杉醇类药物使用史;1例因单纯使用信迪利单抗1剂后出现发热,后联合应用左氧氟沙星致TEN^[6]。有文献报道了帕博利珠单抗联合紫杉醇(白蛋白结合型)致SJS 1例^[19]。本研究纳入的10例个案中,50%的病例有紫杉醇类药物使用相关性,其剂型包括紫杉醇普通剂型、紫杉醇脂质体、紫杉醇白蛋白,提示临床信迪利单抗与紫杉醇类药物联合应用比联合其他药物更容易诱发SJS、TEN,因此,临床联合应用信迪利单抗与紫杉醇类药物化疗时,需要对前期可能的前驱皮疹予以更多的关注和警惕,必要时及时停用信迪利单抗。另外,信迪利单抗与抗血管生成药安罗替尼合用发生2例TEN,分别在用完1剂信迪利单抗后13、14 d,提示与该类抗血管生成药联合应用时,更需关注皮肤不良反应。

3.3 信迪利单抗致SJS、TEN的临床治疗与转归

10例患者入院后均停用信迪利单抗,均给予全身性糖皮质激素进行治疗。信迪利单抗的半衰期为19.6 d^[20]。因此,临床可适当延长糖皮质激素使用时间,且从静脉给药逐渐过渡为口服给药。欧洲皮肤病与性病学会(EADV)的IVIG指南中提出,确诊TEN后尽快给予IVIG^[21]。皮肤毒性的临床实践管理建议,糖皮质激素无效的情况下,可以使用IVIG^[22]。本研究纳入的10例患者中,5例使用IVIG治疗,其中TEN 4例,经治疗3例好转、1例死亡;SJS/TEN重叠征1例,经治疗好转。因此,在治疗TEN时应考虑使用IVIG。

综上所述,信迪利单抗在我国上市时间短,相关SJS、

(下转第1401页)