

西妥昔单抗致细胞因子释放综合征的案例分析与药事干预

封甦婷, 朱斌, 马雁, 陈金辉* (复旦大学附属肿瘤医院, 复旦大学上海医学院, 上海200032)

摘要 目的: 提高对输液反应中细胞因子释放综合征的重视程度, 加强对细胞因子释放综合征的鉴别诊断, 规范处方审核和预处理, 以减少不良反应的发生。方法: 通过一例罕见的西妥昔单抗致细胞因子释放综合征的案例, 回顾性查阅病史并运用PDCA (Plan-Do-Check-Action, PDCA) 循环方法进行专项点评, 分析查找原因, 提出优化措施。结果: 白介素-6 (IL-6) 是细胞因子释放综合征主要的炎症介质, 短时间内高于正常水平250倍或多个细胞因子 (IL-8、IL-10等) 同时高于正常水平75倍, 并结合临床主要症状 (如低血压、高热、血氧饱和度下降等) 可作为判断细胞因子释放综合征发生的依据。通过建立统一处方审核标准、规范用药流程和加强患者用药宣教, 可减少或避免细胞因子释放综合征的发生。结论: 通过对案例的专项分析与药事管理方法相结合, 可为临床合理用药及相关不良反应的防治提供经验参考。

关键词: 西妥昔单抗; 细胞因子释放综合征; 药事干预; 用药宣教

中图分类号: R95; R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)12-1436-05
doi:10.16153/j.1002-7777.2021.12.016

Case Analysis and Pharmaceutical Intervention to Cytokine Release Syndrome Induced by Cetuximab

Feng Suting, Zhu Bin, Ma Yan, Chen Jinhui* (Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract Objective: To attach more importance to cytokine release syndrome in infusion reaction, strengthen the differential diagnosis of cytokine release syndrome, and standardize prescription review and pretreatment in order to reduce the occurrence of adverse reactions. **Methods:** Through analyzing a rare case of cytokine release syndrome caused by cetuximab, the medical history was reviewed retrospectively, the PDCA (Plan-Do-Check-Action) cycle method was used to make special comments and after the causes were analyzed and identified, the optimization measures were put forward. **Results:** Interleukin-6 (IL-6) was the main inflammatory mediator of cytokine release syndrome. If IL-6 is 250 times higher than the normal level in a short time or more cytokines (IL-8, IL-10, etc.) are 75 times higher than the normal level at the same time or more. The occurrence can be reduced or avoided by establishing unified prescription review standards, standardizing medication process and

strengthening patient medication education. **Conclusion:** By combining the pharmaceutical management methods with a special case analysis, this study will provide references for clinical rational use of drugs and the prevention and treatment of related adverse reactions.

Keywords: Cetuximab; cytokine release syndrome; pharmaceutical intervention; medication education

西妥昔单抗属于IgG1类单克隆抗体,与表皮生长因子受体亲和力高,从而阻断了内源性配体的结合,阻止了下游信号转导和细胞效应,目前广泛用于治疗结直肠癌、头颈部鳞癌、肺癌和皮肤鳞癌等。西妥昔单抗总体安全性良好,最常见的不良反应为过敏反应。据文献报道,西妥昔单抗导致的严重过敏反应的发生率为1.2%~22.0%^[1],发生I度或II度输液反应的患者占4%~19%,III或IV度输液反应的发生率为2.3%~5%,致命性的输液反应极少(发生率<0.1%)^[2],但目前没有一例关于输注西妥昔单抗致细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)而危及生命的文献报道。CRS早期表现易与过敏反应相混淆,其鉴别诊断存在难度。本研究首次对复旦大学附属肿瘤医院(以下简称我院)一例罕见的西妥昔单抗导致细胞因子释放综合征的案例从处方因素和监护要点等方面进行分析,并采取相应的优化措施来减少和规避其发生,为临床合理用药、防治不良反应提供借鉴。

1 病例资料

患者,男,69岁,因“舌癌复发化放疗后疾病进展化疗中,心跳骤停”入ICU。患者因舌癌复发化放疗后疾病进展,拟予以西妥昔单抗注射液400 mg d1+卡铂450 mg d2+多西他赛120 mg d3化疗。2020年4月13日于我院门诊日间化疗时,首次静滴西妥昔单抗注射液约1 h即13:20主诉寒颤,血压150/100 mmHg,心率160次·min⁻¹,呼吸22次·min⁻¹,血氧饱和度95%,体温39.3℃,予以停药、抗过敏(地塞米松5 mg静推,异丙嗪25 mg肌注)处理后寒颤好转,但咳嗽咳痰频繁,并于14:00突然呛咳,面色发紫,意识不清,心跳骤停。经抢救自主心律恢复,心率177次·min⁻¹,血压74/41 mmHg,体温38.4℃,于14:43转至重症监护室。患者病情危重处于昏迷状态,家属予以理解并放弃治疗要求转院。

实验室检查:红细胞 $2.8 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,白细胞 $6.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞% 89.4%,淋巴细胞%

5.3%,血红蛋白 $88 g \cdot L^{-1}$,血小板 $83 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;丙谷转氨酶 $20.8 U \cdot L^{-1}$,谷草转氨酶 $42.0 U \cdot L^{-1}$,尿素氮 $5.72 mmol \cdot L^{-1}$,肌酐 $80 \mu mol \cdot L^{-1}$,葡萄糖 $11.45 mmol \cdot L^{-1}$,白介素2受体(IL-2R)1934.0 U·mL⁻¹,白介素6(IL-6)>1000 pg·mL⁻¹,白介素8(IL-8)3697.0 pg·mL⁻¹,白介素10(IL-10)217 pg·mL⁻¹,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)53 pg·mL⁻¹,C反应蛋白 $120.6 mg \cdot L^{-1}$,铁蛋白(FERR)>2000 ng·mL⁻¹。

根据患者输液后出现寒颤、呛咳、血压降低和并发心跳骤停等临床表现,首先考虑痰液阻塞气道诱发心跳骤停,但不排除药物过敏可能,同时需与心脏器质性疾病引起的心跳骤停相鉴别,鉴于该患者用药前心电图显示正常且否认心脏病史,故排除该诊断。其次,西妥昔单抗说明书黑框警示,西妥昔单抗可导致严重的和致命的输液反应,可表现为细胞因子释放综合征。该患者使用激素抗过敏治疗后,虽有好转但随即出现症状加重的情况,这与普通过敏反应临床表现不符。CRS发生时间较延迟且持续进展,经实验室检查结果显示该患者体内多种炎性介质如IL-2R、IL-6、IL-8等短时间内异常增高,尤其是IL-6>1000 pg·mL⁻¹高出基线水平(3.4 pg·mL⁻¹)250倍。故可诊断为西妥昔单抗引起的细胞因子释放综合征。

2 病例分析(原因分析)

2.1 处方点评

针对这一罕见的危及生命的案例,笔者对使用西妥昔单抗的处方进行了专项点评。据统计,我院2020-01-02至2020-04-10共有100例患者使用西妥昔单抗(共269张处方),主要与氟尿嘧啶联合用药。其中,44张处方首次用药前未进行任何预处理,占16.36%;73张处方单独使用地塞米松或异丙嗪进行单药预处理,占27.14%;152张处方规范性使用了抗组胺药和皮质类固醇药物预防输液反应。通过分析,造成这种情况的主要原因:①无适应症超说明书用药;②未按要求进行预防用药;③

审方药师审核医嘱不统一,掌握标准不一致;④未及时发现并干预。这些用药前的医嘱审核环节有待进一步持续优化。

2.2 监护分析

回顾该案例病史并结合临床症状发现其与普通输液过敏反应存在明显不同:①发生时间:该患者过敏反应发生时间是输注西妥昔单抗1 h后,较输液过敏反应时间(多在用药15 min之内)延后。②临床症状:该患者没有出现支气管痉挛、荨麻疹等症状,而是以高热($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)、低血压、血氧饱和度下降为主要症状。③治疗效果:按普通输液过敏反应治疗,即常规停药、使用激素类药物后虽有好转但随即症状进一步加重。④实验室检查:该患者的IL-6水平异常增高且多种细胞因子(IL-8、IL-10、TNF- α 等)同时高于正常值,同时,C反应蛋白和铁蛋白也异常增高。⑤治疗CRS的糖皮质激素用量不足。

3 药事干预(优化措施)

3.1 规范处方审核

处方审核作为医生开具医嘱后且患者用药前最重要的环节之一,审方药师的职责和作用显得尤其重要。对可能会发生CRS的化疗医嘱审方时应重点审核:①适应症:按照药品说明书中批准的适应症和基因检测结果合理选择药物,避免超适应症用药,如西妥昔单抗可用于头颈部鳞状细胞癌和仅用于EGFR、RAS基因野生型的转移性结肠癌。②预处理用药:西妥昔单抗首次使用必须给予抗组胺药物和皮质类固醇药物,并在后续治疗中也应给予预防性用药,以防止或减少输液过敏反应的发生。

③用法用量:根据患者年龄、身高、体重及肝肾功能状况,选择合适的初始剂量和维持剂量,以免剂量过大造成的毒副作用。西妥昔单抗初始剂量为 $400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,维持剂量为每周 $250\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。④配伍禁忌:西妥昔单抗只能使用盐水作为稀释溶媒,禁用糖水,以免产生不相溶性而导致药物性质改变。做好联合用药筛查避免配伍禁忌。⑤高危因素:结合患者病历中记录的过敏史、肿瘤负荷、器质性疾病、遗传因素(噬血细胞综合征、巨噬细胞活化综合征)、免疫治疗等,全面评估使用西妥昔单抗患者个体状况,做好重点监护,减少或避免输液反应的发生。除了以上几点外,还应加强不合理处方拦截,发现不合理处方时,必须及时与医生沟通;定期开展处方点评,尤其是不良反应专项点评,并根据临床用药实时更新规范和操作手册。

通过一系列针对性处方审核的持续优化后,对我院使用西妥昔单抗的处方再次进行专项处方点评。结果显示:与2020-01-02至2020-04-10西妥昔单抗处方使用情况相比,2020-04-10至2020-06-10我院使用西妥昔单抗共计220张处方,无一例超适应症用药。其中,有118张处方同时给予抗组胺药物(异丙嗪)和皮质类固醇药物(地塞米松),未出现一张未使用预处理药物的处方,也未出现严重过敏反应的病例。由此可见,针对性采取措施后效果显著(见表1),但有102张处方使用单药预处理(单用地塞米松预处理有45张处方和单用异丙嗪预处理有57张处方),单药预处理方案有待与临床医生进一步沟通和完善。

表1 西妥昔单抗处方干预前后对比情况(优化成效)

预处理及联合用药	干预前处方数/张	干预后处方数/张
联合氟脲嘧啶	85	72
预处理使用地塞米松+异丙嗪	152	118
预处理使用地塞米松	53	45
预处理使用异丙嗪	20	57
首次用药未进行预处理	44	0

3.2 规范用药流程

规范用药流程也是预防和减少输液反应的重要环节,临床药师在这一过程中主要应做到:①规范给药顺序:对肿瘤患者应先给予预处理药物,如抗组胺药、皮质类固醇药物和止吐药等,再给予化疗药物,最后给予辅助用药,如电解质类,以保证药物使用得安全有效。②预处理用药时间:抗组胺药和皮质类固醇药需要15~30 min起效,故不能在预处理药物未起效时过早进行化疗,以免患者产生输液过敏反应。③注意化疗药物冲管:因药物本身特性不宜与其他药物混合,必须在使用前后选用生理盐水进行输液冲管,以避免与其他药物残留液产生不相溶性。④加强患者用药间期监护:护士应对首次用药以及具有高危因素的患者进行集中观察监护。⑤备有足量抢救药物:配有针对CRS抢救的药物,首选注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)。

3.3 患者用药宣教

在疾病治疗过程中,除了正确的诊断和规范的治疗外,患者用药宣教可提高患者的依从性和信心,并提高患者对疾病、药物的认知,帮助患者正确使用药物。以西妥昔单抗为例,临床药师必须告知患者及其家属使用该药物的一些注意事项:①用药后可能出现的不良反应以及如何发现或判断并及时处理,如过敏反应可通过预处理用药并在输液时注意观察患者的输液反应,一旦出现胸闷、气急、皮肤瘙痒等任何不适,应及时告知护士。②输液期间应严格把握给药速度,缓慢滴注,患者不可随意调节滴速。③对于非住院的日间化疗患者应告知患者本人及其家属在输注结束后还需在院观察不少于60 min,以免因CRS发生时间延后而危及生命。④

定期监测血清电解质水平,以免电解质紊乱。⑤用药后可能会出现注意力和反应迟钝而导致易跌现象,应尽量避免高空作业和驾驶。

3.4 输液监护要点

首次输注西妥昔单抗时,应减慢滴注速度,在静滴开始15 min内,应控制滴速在20滴·min⁻¹左右,严密监测心率、血压、血氧饱和度等变化,若无异常可在输液15 min后适当调整输液滴速,一般在120 min内输完,随后给药时间为60 min,最大滴注速率不得超过10 mg·min⁻¹。虽然已进行预防性用药,但这并不能完全杜绝过敏反应的发生,在给药1 h内必须密切监测,若发生过敏反应,根据其严重程度采取相应措施。如轻度过敏不需要停药,可减慢给药速度,缓慢滴注;严重过敏需立即停止滴注,积极对症治疗,此时要注意加强CRS的鉴别诊断,必要时结合实验室检查。CRS通常发生在给药1 h内,一般不伴有支气管痉挛和荨麻疹,以高热、低血压为特征(见表2)。一旦考虑发生了CRS,可根据美国移植和细胞治疗学会(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)制定的CRS分级标准进行分级治疗^[3]。1级:体温≥38℃;2级:体温≥38℃,伴低血压(无需使用血管升压药物)和/或缺氧(仅需要低流量鼻导管吸氧);3级:体温≥38℃,伴低血压(需要使用1种含或不加加压素的血管升压药)和/或缺氧(需要低流量鼻导管吸氧、面罩、非循环呼吸器面罩);4级:体温≥38℃,伴低血压(需要加压素以外的多种血管升压药)和/或需要正压通气的缺氧;5级:排除其他原因导致的死亡。

表2 CRS和输液过敏反应的监护要点

监护要点	CRS	输液过敏反应
发生时机	首剂现象,1 h左右	预形成IgE抗体;多在15 min之内
效应细胞	多种免疫细胞	肥大细胞和嗜碱性细胞
免疫介质	TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-8	组胺、白三烯、前列环素等
临床表现	高热(≥38.5℃)、低血压、血氧饱和度下降	发热、荨麻疹、支气管痉挛、低血压

4 讨论

细胞因子释放综合征是一种因免疫细胞被激活并释放大量细胞因子而引发的严重全身炎症反应综合征,以发热和多器官功能障碍为主要特征。CRS可由感染触发,机体感染细菌或病毒等病原体后引起体液中的肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素、干扰素等多种细胞因子迅速大量产生,形成细胞因子风暴。但实际上,CRS更多地与免疫治疗有关,如单克隆抗体、双特异性抗体和嵌合抗原受体T细胞疗法等^[4]。例如,2006年轰动医学界的灾难性TGN1412事件,CD28激动剂在I期临床试验中诱发了致命性CRS,特异性识别T细胞表面CD3的鼠源抗体OKT3用药后也会引起严重的CRS^[5]。除此之外,Winkler等^[6]报道了9例利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)导致CRS的死亡病例。随着越来越多的免疫治疗药物被用于临床,与其相关的CRS发生也随之增多。

目前,CRS尚无统一的诊断标准。Davila等^[7]提出的诊断标准:①连续发热至少3 d;②细胞因子升高,有2种细胞因子的水平至少为基线水平的75倍,或1种细胞因子的水平至少为基线水平的250倍;③至少有以下1种临床表现,低血压(至少需要1种升压药)、低氧血症(血氧饱和度 <0.90)。根据此判断标准,结合本案例中患者输注西妥昔单抗后出现的临床症状和实验室检查,可判定发生了CRS。通过对西妥昔单抗使用处方的专项点评的结果得出,用药前规范使用抗组胺药物和皮质类固醇药物予以预处理,尤其是在第一次使用时,且在输注时应减慢输液速度,这些审核和监护要点是非常重要的方法,以降低输液反应和防止CRS的发生。一旦怀疑出现CRS时,临床医生和药师要及时根据患者的临床症状予以鉴别诊断和对症治疗,适时给予糖皮质激素和/或IL-6拮抗剂(托珠单抗)。临床经验表明皮质类固醇对于CRS是有效的治疗方式,通常注射用甲泼尼龙琥珀酸钠以每天 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为起始剂量,数日逐渐减量

至停药。

引起细胞因子释放综合征的原因复杂且药物众多,如单抗类药物、嵌合抗原受体T细胞介导的免疫治疗药物、程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂等,其表现症状与普通过敏反应相似,易于混淆。需要通过医生、药师以及护士做好用药前规范化的处方审核,尤其针对明确说明必须使用抗组胺药和皮质类固醇药物做预处理的药物,用药时做好监护,以降低和防止CRS的发生。通过此案例的分析和讨论,希望积累越来越多的临床经验以及特殊针对CRS的临床管理模式推动肿瘤免疫治疗更安全、有效地给予患者。

参考文献:

- [1] 黄晓,吉柳.西妥昔单抗致延迟过敏反应一例报告[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(2):287-288.
- [2] 方明治,李敏.西妥昔单抗致延迟过敏反应一例报告[J].中华肿瘤防治杂志,2009,13(23):1040.
- [3] 石亚群,俞妍慧.嵌合抗原受体T细胞治疗致细胞因子释放综合征与神经毒性的现状及展望[J].实用医学杂志,2021,37(2):268-271.
- [4] ShimabukuroVornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine Release Syndrome[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1):56.
- [5] 尉晓璐,孙建华,宫丽崑.单抗诱发性细胞因子释放综合征和体外细胞因子释放实验的研究进展[J].中国药理学通报,2018,34(9):1185-1188,1189.
- [6] 钱军,周俊东,邹志宏.细胞因子释放综合征的发生机制和防治策略[J].肿瘤研究与临床,2015,27(2):135-138.
- [7] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and Toxicity Management of 1928z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(224):224ra25.

(收稿日期 2021年7月5日 编辑 邹宇玲)