

# 英夫利西单抗治疗 IBD 患者临床规范化使用流程

何瑶 钱家鸣 曹倩 高翔 钟捷 朱维铭 吴开春 陈旻湖等

## 目录

英夫利西单抗在炎症性肠病领域的使用指引 .....	2
一、英夫利西单抗用药前筛查 .....	2
(一) 结核分支杆菌感染 .....	2
(二) 慢性乙型肝炎病毒感染 .....	3
(三) 合并其他机会感染 .....	3
(四) 肿瘤 .....	3
二、英夫利西单抗使用方法和和管理 .....	4
(一) 诱导和维持缓解的剂量 .....	4
(二) 英夫利西单抗输液管理 .....	4
1. 药物配制及输注方法请参照《注射用英夫利西单抗说明书》 <sup>1</sup> .....	4
2. 输液反应及应对措施 .....	4
(三) 用药随访及优化治疗 .....	4
1. 疗效监测 .....	4
3. 优化治疗 .....	6
(五) 停药建议 .....	6
三、英夫利西在特殊人群中的使用 .....	6
(一) 妊娠期和哺乳期患者 .....	6
(二) 围手术期患者 .....	6

(三) 肛瘘患者 .....	7
(四) 疫苗接种 .....	7
(五) 老年患者 .....	7

## 英夫利西单抗在炎症性肠病领域的使用指引

药物简介：英夫利西单抗 (infliximab, IFX) 为肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 单克隆抗体，商品名：Remicade (类克®)。在炎症性肠病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 领域的适应症包括：① 成人克罗恩病；② 瘻管型克罗恩病；③ 儿童及青少年克罗恩病；④ 溃疡性结肠炎。

IFX 治疗前应排除以下禁忌症：(1) 对 IFX、其它鼠源蛋白或本品中任何成份过敏的患者。(2) 患有活动性结核病或其它活动性感染 (包括败血症、脓肿、机会性感染等) 的患者。(3) 患有中重度心力衰竭 (纽约心脏学会心功能分级 III/IV 级) 的患者<sup>1</sup>。

### 一、英夫利西单抗用药前筛查

#### (一) 结核分支杆菌感染

应用 IFX 前须详细询问结核病史、结核病接触史，并对结核病进行筛查，检查应包括胸部影像学 (推荐胸部 CT) 和结核菌素试验，有条件者建议行结核分枝杆菌抗原特异性 T 细胞酶联免疫斑点试验 (T cell enzyme-linked immune-spot assay, T-SPOT) 或  $\gamma$ -干扰素释放试验 (Interferon- $\gamma$  Release Assay, IGRA)。诊断为潜伏结核感染的患者在 IFX 治疗前建议给予 1-2 种结核杀菌药预防性抗结核治疗 3 周，使用 IFX 治疗时继续用该抗结核方案 6-9 个月。陈旧性结核患者在 IFX 治疗期间是否预防性抗结核治疗建议根据既往治疗等情况采取个体化方案，并与专科医师讨论后决定。在治疗期间应至少每年评估肺结核风险，同

时警惕肺外结核和播散性结核,治疗期间一旦诊断活动性结核应立即停用 IFX 并予规范抗结核治疗<sup>2</sup>。

## （二）慢性乙型肝炎病毒感染

IFX 治疗前应筛查血清 HBV 标志物和肝功能,包括乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、表面抗体 (抗-HBs)、e 抗原 (HBeAg)、e 抗体 (抗-HBe)、核心抗体 (抗-HBc),并对 HBsAg 阳性、抗-HBc 阳性者检测 HBV-DNA 定量。高病毒载量是发生 HBV 再激活最重要的危险因素。HBsAg 阳性且肝功能正常患者,不论 HBV-DNA 水平如何均需预防性使用核苷酸类药物进行抗病毒治疗,推荐在 IFX 治疗前 2 周开始持续至药物停用后至少 6 个月,并建议选用强效低耐药的抗病毒药物如恩替卡韦或替诺福韦。对 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性的患者,若 HBV DNA 阳性,也需要进行预防性抗病毒治疗,在 IFX 治疗过程中定期 (每 3 个月)监测 HBV 血清学指标和 HBV-DNA,一旦 HBV DNA 或 HBsAg 转为阳性,应立即启动抗病毒治疗<sup>3 4</sup>。如 HBV 血清学标记物均阴性,推荐于 IFX 治疗前接种 HBV 疫苗<sup>2</sup>。

## （三）合并其他机会感染

IBD 患者发生机会感染的危险性增加,危险因素包括营养不良、免疫抑制药物 (包括激素、免疫抑制剂及英夫利西单抗等)的使用等相关。机会感染包括细菌感染、病毒感染、真菌感染及寄生虫等,在 IFX 使用前也应严格筛查,对于活动性感染宜在感染彻底控制后再使用 IFX 治疗。对机会感染 (如巨细胞病毒、EB 病毒、难辨梭状芽孢杆菌,寄生虫感染等)的筛查和处理意见请参照《炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见》<sup>5</sup>。

## （四）肿瘤

IFX 治疗前需筛查淋巴瘤或其他恶性肿瘤 (包括现症和既往史),但既往肿瘤史并不是使用 IFX 的绝对禁忌症,有研究表明对有既往肿瘤病史的患者使用抗 TNF- $\alpha$  对于癌症复发和新发肿瘤是安全的<sup>6</sup>。对于具有肿瘤病史患者,根据肿瘤疾病复发风险适当考虑延迟给予免疫抑制类药物,对于具有低复发风险恶性肿瘤在完成肿瘤治疗 2 年后,若 IBD 一线治疗无效,经过慎重考虑后,可以使用 IFX 进行治疗。对于既往有膀胱癌、肉瘤、骨髓瘤等具有中等或高复发风险肿瘤史患者,若病程超过 5 年且无复发迹象,经与肿瘤科医师共同严格评估肿瘤性质、复发风险后,方可考虑推荐使用 IFX,且治疗期间和治疗后需密切随访,有黑色素瘤或非黑色素皮肤癌病史患者应该尽量避免使用 IFX<sup>7</sup>。

## 二、英夫利西单抗使用方法和管理的

### （一）诱导和维持缓解的剂量

在第 0、2、6 周以 5mg/kg 剂量 IFX 静脉注射诱导缓解，随后每隔 8 周给予相同剂量的维持治疗。治疗过程中药物剂量应随体质量增长而相应调整。规律使用 IFX 可减少 IFX 失应答及不良反应的发生，有条件者推荐定期规律给药的长期维持疗法。

### （二）英夫利西单抗输液管理

#### 1. 药物配制及输注方法请参照《注射用英夫利西单抗说明书》<sup>1</sup>

#### 2. 输液反应及应对措施

静脉给药时间不得少于 2 小时。接受本品给药的所有患者应在输注后至少观察 2 小时，以观察急性输液相关反应。医院需配备肾上腺素、抗组胺药、糖皮质激素及人工气道等急救物品。根据医生判断，患者可接受如抗组胺药、激素类等药物预处理，同时减慢输注速度，以减少输液相关反应的风险，特别是对于以前曾发生过输液相关反应的患者更应慎重。应配备适当的人员和药物，以备发生过敏反应时给予及时的治疗。

英夫利西单抗输液反应分为急性输液反应和迟发性输液反应。急性输液反应是在首次或后续 IFX 输液期间或 24 小时内发生的不良反应，最常见为轻至中度输液反应。迟发性输液反应是指输液治疗 24 小时后至 14 天发生的不良反应。

轻中度输液反应可以通过减慢输液速度或者暂停输液来改善症状，输液反应缓解后，可以按照较低的输液速度重新开始输液，和/或给予抗组胺药、和/或糖皮质激素等治疗性药物。对于经过上述干预后仍无法耐受药物输注的患者，应立即停药。建议下次注射 IFX 前 15 分钟先予静脉推注地塞米松 5mg。

出现重度输液相关性超敏反应的患者，应马上停止输液，保持呼吸通畅并给氧，密切监测生命体征，根据所出现的输液反应的症状和体征对重度输液反应进行处理。如发生 IFX 相关的超敏反应，不建议继续使用 IFX 的治疗方案。

迟发性输液反应常见症状为皮肤瘙痒，发烧，虚弱，多发性（关节）疼痛，可酌情给予抗组胺类药物，短期口服糖皮质激素进行治疗，重症患者可以考虑静脉注射糖皮质激素。对曾发生过迟发型变态反应者，再次给药时应于给药前 30min 静脉激素预处理，经上述处理后仍再发者应停药。

### （三）用药随访及优化治疗

#### 1. 疗效监测

每次给药前应记录患者的症状和体征、血常规、生化、肝功能、C 反应蛋白、红细胞沉降率等。活动期 IBD 患者根据临床需要行内镜复查；缓解期回结肠 CD 患者可根据具体情况

定期进行结肠镜/小肠镜及/或 CTE/MRE/胶囊内镜复查。缓解期 UC 患者依据 UC 癌变筛查的要求进行结肠镜复查。（随访项目见于表 1）

表 1、英夫利西单抗治疗 IBD 患者随访项目

注射次数	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
注射时间	0W	2W	6W	14W	22W	30W	38W	46W	54W
生命体征、体重	×	×	×	×	×	×	×	×	×
肝炎筛查试验	×			×	×	×	×	×	×
TB 筛查及评估*	×				×				×
血常规	×	×	×	×	×	×	×	×	×
超敏 CRP	×	×	×	×	×	×	×	×	×
肝功	×	×	×	×	×	×	×	×	×
血沉（ESR）	×	×	×	×	×	×	×	×	×
粪便钙卫蛋白	×	×	×	×	×	×	×	×	×
肠镜	×			×					×
MRE/CTE									×
肠道超声				×					×
IFX 抗体浓度与血药浓度				×		×			×
CDAI 评分	×	×	×	×	×	×	×	×	×
合并用药	×	×	×	×	×	×	×	×	×
不良事件		×	×	×	×	×	×	×	×

\*: 结核感染的排查：胸部 X 线检查/胸部 CT 检查、PPD 试验，T-SPOT 检查

## 2. 安全性监测

感染：IFX 用药期间需严密监测感染的发生，对用药期间合并严重感染者应在感染彻底控制 3-6 个月后再继续 IFX 治疗。应高度警惕结核分枝杆菌感染的发生，IFX 治疗过程中每 6 个月进行结核的风险评估，高危患者可酌情缩短风险评估间隔。治疗过程中应关注乙肝/丙肝病毒再激活风险，对潜在 HBV 携带（HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性）的患者每 3-6 个月评估一次<sup>2</sup>。

恶性肿瘤：目前尚无证据显示单用抗 TNF 药物增加淋巴增殖性疾病或实体肿瘤的发生风险，但并不排除这种可能，治疗期间须注意监测。

（具体随访项目见于表 1。）

### 3. 优化治疗

#### 1. 联用免疫抑制剂

IFX 治疗早期(前 6 个月)联合使用免疫抑制剂(硫唑嘌呤/甲氨喋呤)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、淋巴瘤及皮肤癌的发生风险,老年患者及年轻男性患者联合治疗需谨慎,选择单药或联合治疗建议根据临床情况给予个体化治疗方案。

#### 2. 失应答的处理

IFX 失应答包括原发性无应答和继发性失应答,判断原发性无应答的时间不应早于初次使用后的 14 周;继发性失应答是指对 IFX 诱导治疗产生应答,但在随后的维持治疗中出现失应答。对于出现 IFX 失应答的患者,应根据《中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见》进行 IFX 谷浓度及抗 IFX 抗体的监测及调整患者的治疗策略<sup>8</sup>。

#### (五) 停药建议

目前,尚无足够的循证医学证据显示明确的停用 IFX 的时机,我国《中国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》指出对于 IFX 维持治疗达 1 年、保持临床无激素缓解伴黏膜愈合、C 反应蛋白正常者,可考虑停用 IFX,但停用 IFX 不等于停用维持用药,停药后根据病情需要以硫唑嘌呤等免疫抑制剂维持缓解<sup>9</sup>。对于停药复发的患者,再次给药仍可获得满意的疗效,80%患者可再次获得临床应答,但输液反应和过敏反应发生率可能增高<sup>2</sup>。

## 三、英夫利西在特殊人群中的使用

#### (一) 妊娠期和哺乳期患者

IBD 患者怀孕期间药物治疗必须由 IBD 专科医师及产科医师共同决定。采用英夫利西单抗维持缓解的 IBD 患者,妊娠期可继续维持该药治疗。对于 IBD 复发风险较低的妊娠女性,建议妊娠 22-24 周应用最后一次 IFX 治疗;对于停药后不能维持缓解的妊娠患者,必要时考虑在 30-32 周末次使用,并于产后重新开始使用<sup>10 11</sup>。

出生前母体暴露于 IFX 的新生儿在出生后 6 个月内不可接种活疫苗<sup>12</sup>,接种灭活疫苗不受影响。哺乳期使用 IFX 对婴儿无影响,建议与产科医师共同决定。

#### (二) 围手术期患者

术后早期给予 IFX 有助于预防 CD 术后内镜和临床复发。围手术期使用 IFX 是否会增加 IBD 术后感染存在争议<sup>2</sup>,有研究显示术前使用 IFX 与术后并发症无关<sup>13</sup>,亦有研究报道 IFX 停用 4 周后再行手术可能减少术后感染相关并发症<sup>14</sup>。对有术后复发高危因素的患者术后宜尽早给予积极干预<sup>9</sup>,可于术后 2 周开始 IFX 治疗。

### （三）肛痿患者

IFX 可作为复杂性肛痿患者的一线治疗选择。IFX 联合挂线的疗效优于单独使用 IFX。通常肛痿的有效治疗需要更高的 IFX 药物浓度（谷浓度 $>10\text{ mg/L}$ ，甚至 $>20\text{ mg/L}$ ）。如果肛痿患者合并肛周脓肿，需要在脓肿充分引流的前提下，才可以使用生物制剂治疗。具体请参考《克罗恩病肛痿诊断与治疗的专家共识意见》<sup>15</sup>。

### （四）疫苗接种

在 4 周内接受过活疫苗接种者禁用 IFX<sup>11</sup>，IFX 药物治疗期间禁忌接种活疫苗<sup>2</sup>且在 IFX 停药后三个月内禁止使用活疫苗，使用 IFX 的妊娠女性患者其婴儿在出生 6 个月内不能接种活疫苗以防引起严重感染<sup>12</sup>。

常用疫苗及接种要求见下表（表3），建议有条件的患者完成疫苗接种（表4）。表3.

常见的活疫苗和灭活疫苗

可接种的灭活疫苗（举例）	不可接种的活疫苗（举例）
HPV 疫苗	鼻腔内流感疫苗
破伤风疫苗	MMR 疫苗（麻疹、腮腺炎和风疹联合疫苗）
百日咳疫苗	VZV（水痘—带状疱疹病毒）疫苗
流感三价灭活疫苗	天花疫苗
肺炎球菌疫苗	伤寒口服疫苗
HAV 疫苗（进口的为灭活疫苗）	猩红热疫苗
HBV 疫苗	炭疽疫苗
脑膜炎球菌疫苗	炭疽疫苗

备注：HAV：甲型肝炎病毒，HBV：乙型肝炎病毒，HPV：人乳头状病毒

表4. 推荐接种的疫苗的患者和疫苗类型

患者类型	可考虑接种的疫苗
乙肝病毒标志物全阴	乙肝疫苗
9-26岁的IBD女性患者，最好在有性生活经历前	HPV疫苗（有二价、四价及九价疫苗，效价越高的疫苗保护效果越好，推荐年龄可相应放宽）
水痘—带状疱疹病毒（VZV）血清学阴性或低滴度	开始激素、免疫抑制剂或生物制剂治疗前3周之前需接种完成2次（中间间隔时间6-10周）
所有患者	肺炎球菌疫苗、流感三价灭活疫苗
	甲肝疫苗

### （五）老年患者

目前 IFX 及其他治疗药物对老年性 IBD 的疗效和安全性研究证据目前较为缺乏。老年性 IBD 患者使用免疫抑制类药物引起严重感染的风险高于普通成人 IBD。同时，老年患者还需注意肝肾功能监测及药物相互作用的问题。

## 参考文献

1. 2019 注射用英夫利西单抗说明书
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- $\alpha$  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(9).
3. 王贵强,段钟平,王福生,庄辉,李太生,郑素军,赵鸿,侯金林,贾继东,徐小元,崔富强,魏来.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].实用肝脏病杂志,2020,23(01):9-32.
4. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800
5. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2017(4).
6. Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, et al. Anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy and recurrent



- or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):276 - 284. doi:10.1016/S2468-1253(19)30362-07. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):945 - 965. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv141
8. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(11):721-727.
9. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年 北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018(9).
10. 何瑶,李玥,谭蓓,高翔,梁洁,钱家鸣,吴开春.炎症性肠病妊娠期管理的专家共识意见[J].协和医学杂志,2019,10(05):465-475.
11. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484
12. Geoffrey C. Nguyen, Cynthia H. Seow, Cynthia Maxwell, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy[J]. *gastroenterology*, 2016, 150(3):734-757.e1.
13. Fumery M, Seksik P, Auzolle C et al. Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective Study From the REMIND Group.[J] .*Am. J. Gastroenterol.*, 2017, 112: 337-345.
14. 郭振, 朱维铭. 克罗恩病围手术期处理要点 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 007(002):109-112.
15. 克罗恩病肛瘘共识专家组. 克罗恩病肛瘘诊断与治疗的专家共识意见[J]. 中华炎性肠病杂志, 2019, 3(2):105-110.
14. 王贵强,段钟平,王福生,庄辉,李太生,郑素军,赵鸿,侯金林,贾继东,徐小元,崔富强,魏来.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].实用肝脏病杂志,2020,23(01):9-32.
15. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800