

· 共识与指南 ·

英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案 (2011 年)

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组

克罗恩病(Crohn's disease, CD)传统治疗的疗效及不良反应尚待改善。英夫利西(Infliximab, IFX)的商品名为类克(Remicade),是一种抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 人鼠嵌合体 IgG1 单克隆抗体,通过拮抗 CD 免疫炎性发病通路中起关键作用的前炎性因子 TNF- α 而起治疗作用。IFX 是首个正式用于 CD 治疗的新型生物制剂,已在世界各地应用十多年。随着研究的深入,国际上对其在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中应用的共识意见几经修订。我国国家食品药品监督管理局(SFDA)于 2007 年正式批准该药应用于 CD 治疗。我国医师逐步积累了一定的该药使用经验。鉴于我国 2008 年制订的 IFX 治疗 CD 推荐方案已不适应于当前的认识水平,中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组近期组织有关专家就推荐方案的修订进行了讨论,并广泛征求了学组成员的意见。兹提出 IFX 治疗克罗恩病的推荐方案 2011 年修订版如下。

一、适应证

1. 肠道 CD: 中至重度的活动性 CD,对糖皮质激素治疗无效或激素依赖者,和(或)免疫抑制剂(如硫唑嘌呤等)治疗无效者,或不能耐受上述药物治疗(存在禁忌证或严重不良反应)者。对确诊时具有预测疾病预后不良高危因素(如年龄 < 40 岁、起病初期需使用糖皮质激素治疗、合并肛周病变)者,如有条件,可考虑早期予 IFX 治疗。

2. 瘻管性 CD: CD 合并肠皮瘻、肛瘻或直肠阴道瘻经传统治疗(包括外科引流、抗生素、免疫抑制剂等)无效者。复杂性肛瘻经充分外科引流和抗感染,早期应用 IFX 有可能取得良好疗效。

3. 上述适应证同样适用于 6~17 岁儿童和青少年 CD 患者。

4. 有报道 IFX 可有效预防 CD 肠切除术后吻合口复发^[1],对具有术后复发高危因素如穿透型 CD、经历 2 次或以上手术者,在与患者充分讨论的基础上,可考虑试用 IFX。

以上适应证的推荐是基于临床研究证据,并考虑 IFX 应用的效益-风险比及费用-效益比,依据国际有关共识意见^[2-5]并结合我国初步应用经验^[6]和实际情况而制定。

二、禁忌证

使用 IFX 治疗 CD 的禁忌证如下。① 感染: 活动性感染(包括 CD 并发的腹腔脓肿和肛周脓肿),慢性感染,近期有严重感染或机会感染病史。其中,在我国要特别注意结核分枝杆菌感染(包括活动性结核病和隐性结核分枝杆菌感染)和乙型肝炎病毒(HBV)感染。② 充血性心力衰竭。③ 恶性肿瘤(包括现症和既往史)。④ 神经系统脱髓鞘病变。⑤ 对鼠源蛋白成分过敏。⑥ 妊娠期。⑦ 近 3 个月内接受过活疫苗接种。⑧ 肠腔 CD 合并纤维狭窄性梗阻且不伴有炎症反应活动证据(如 C 反应蛋白升高)的患者多不能从 IFX 治疗中获益,因此属相对禁忌^[2]。

兹对结核分枝杆菌感染和 HBV 感染的具体判断标准说明如下。IFX 治疗患者中结核病的发生率显著高于普通人群,这与 IFX 治疗过程中隐性结核分枝杆菌感染激活密切相关。因此,应用 IFX 前必须详细询问结核病史、结核病接触史,并对结核病进行彻底检查,检查包括常规胸部 X 线片和结核菌素试验,有条件者应行结核分枝杆菌抗原特异性 T 细胞斑点试验(T-spot, TB)。对检查所发现的不同情况应作出如下处理。① 胸部 X 线片提示活动性肺结核或结核菌素试验强阳性者必须予正规抗结核治疗并确定治愈后才能使用

IFX。② 有下列情况之一,胸部 X 线片提示陈旧性肺结核、结核菌素试验阳性、T-spot.TB 阳性、近期有结核病接触史,但可排除活动性结核者,应先行抗隐性结核分枝杆菌感染预防性治疗后再使用 IFX,并在使用 IFX 过程中继续进行预防性治疗(异烟肼治疗 2 个月后再开始使用 IFX,并继续合用异烟肼 4 个月),亦可在开始使用 IFX 时同用预防性治疗(开始使用 IFX 起合用异烟肼 6 个月)。③ 既往有结核病史已接受标准治疗并确定治愈者可直接开始 IFX 治疗。

参照我国慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)关于慢性 HBV 感染者使用免疫抑制剂时的处理意见^[7],应用 IFX 前应常规检查血清 HBV 标志物及肝功能,并对 HBsAg 阳性者定量检测 HBV-DNA。对检查所发现的不同情况作出如下处理。① 对 HBsAg 阳性伴转氨酶升高和(或)HBV-DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml 者,先予抗病毒治疗至转氨酶恢复正常且 HBV-DNA 降至 $< 10^3$ 拷贝/ml 才开始 IFX 治疗,治疗期间继续进行抗病毒治疗。② HBsAg 阳性但转氨酶正常且 HBV-DNA 阴性者应在使用 IFX 前 1 周开始抗病毒治疗。③ HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者在 IFX 治疗期间应密切监测 HBV-DNA 和 HBsAg,若出现阳性则应加行抗病毒治疗。

三、使用方法

(一) 诱导和维持缓解的剂量和疗程

1. 在第 0、2、6 周以 5 mg/kg 剂量诱导缓解,随后每隔 8 周给予相同剂量的长程维持治疗。

2. 原来对治疗有反应、之后反应下降或失去治疗反应者可将剂量增至 10 mg/kg 或保持原剂量但给药间隔时间缩短至 4~7 周。

(二) 合用糖皮质激素和免疫抑制剂问题

1. 在使用 IFX 前正在接受糖皮质激素治疗者,在开始 IFX 治疗时应继续原治疗。在取得临床完全缓解后可将糖皮质激素逐步减量至停用。

2. 开始治疗 1 年内,IFX 与硫唑嘌呤联用可提高 IFX 的临床缓解率及黏膜愈合率。但两药长期合用可增加机会感染和淋巴瘤的发生风险,尤其应避免年轻患者长期两药合用。

(三) 关于维持治疗的问题

长期规则使用 IFX 可有效维持缓解。若根据症状变化不定期间歇给药,可致疗效下降、不良反应增加。因此,推荐定期给药的长期规则维持疗

法。目前尚无足够资料给出何时可停用 IFX 的推荐意见。对 IFX 维持治疗达 1 年、保持临床无激素缓解、黏膜愈合、C 反应蛋白正常者,可考虑停用 IFX,继以免疫抑制剂维持治疗^[2]。

(四) 临床观察

1. 疗效评估:评估指标主要包括疾病活动指数[简化 CD 活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)或最佳 CDAI(best CDAI)]和瘘管情况(瘘管排液量和闭合数目),内镜下病变及其范围[CD 内镜严重程度指数(Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS)或简化的 CD 内镜下评分(simple endoscopic score for CD, SES-CD)]与黏膜愈合情况(活动性溃疡完全消失),血清炎症反应指标(C 反应蛋白和红细胞沉降率)。

2. 不良反应观察

3. 随访项目:每次给药前记录症状和体征、血常规、C 反应蛋白、红细胞沉降率;肝功能检测及胸部 X 线片视需要而定;肠镜宜在诱导缓解第 3 次给药后 4 周进行,并在维持治疗疗程中每年进行 1 次(可视病情提前或延后)。

四、不良反应和注意事项

1. 药物输注反应:发生率约为 3%~10%,其中严重反应发生率约为 0.1%~1%。目前认为抗 IFX 抗体的产生与药物输注反应密切相关。输注反应发生在药物输注期间和停止输注 2 h 内。输注速度不宜过快。对曾经发生过 IFX 输注反应者在给药前 30 min 先予抗组胺药和(或)糖皮质激素可预防输注反应。对发生输注反应者暂停给药,视反应程度给予处理,反应完全缓解后可继续输注,但输注速度需减慢。多数患者经上述处理后可完成药物输注。

2. 迟发型变态反应(血清病样反应):发生率约为 1%~2%。多发生在给药后 3~14 d,临床表现为肌肉痛、关节痛、发热、皮肤发红、荨麻疹、瘙痒、面部水肿、四肢水肿等血清病样反应。症状多可自行消退,必要时可予短期糖皮质激素治疗。对曾发生过迟发型变态反应者,再次给药时应于给药前 30 min 及给药后予糖皮质激素口服。经上述处理后仍再发者应停药。

3. 自身抗体及药物性红斑狼疮:综合报道显示有高达 40% 的接受治疗者出现血清抗核抗体、15% 出现抗双链 DNA 抗体。药物性红斑狼疮的

发生率约为 1%，一般表现为关节炎、多浆膜腔炎、蝴蝶样红斑等，罕有肾或中枢神经系统侵犯者，一般在停药后迅速缓解。产生自身抗体者中少有发展为药物性红斑狼疮者，因此自身抗体产生并非继续 IFX 治疗的禁忌。若出现药物性红斑狼疮则应停药。

4. 感染：机会感染可涉及几乎全身所有器官，最多见的是呼吸系统和泌尿系统感染。感染微生物包括病毒、细菌、真菌等。研究显示，发生在 IFX 治疗中的严重感染更多见于同时使用糖皮质激素者。应强调用药前严格排除感染，用药期间严密监测感染发生，对用药期间合并严重感染如肺炎、败血症者，宜在感染彻底控制 3~6 个月后再继续 IFX 治疗。接受 IFX 治疗期间发生结核感染者世界各地均有报道，多表现为肺外结核并常有播散过程。应高度警惕 IFX 治疗后结核分枝杆菌感染的发生，治疗前对活动性结核病和隐性结核分枝杆菌感染的彻底排查及相应处理至关重要，用药期间必须对结核分枝杆菌感染进行定期随访监测。HBsAg 阳性者合用抗病毒治疗时还要定期随访监测转氨酶及 HBV-DNA。

5. 淋巴瘤和其他恶性肿瘤发病危险性增加的问题：尽管目前尚无支持淋巴瘤或其他恶性肿瘤危险性增加的充分证据，但并不排除这种可能。美国食品药品监督管理局于 2009 年发出抗 TNF 生物制剂在儿童和青少年中使用有增加淋巴瘤及其他恶性肿瘤发病风险的警示，报告分析监测到的 48 例发生恶性肿瘤患者中，50% 为淋巴瘤，80% 有抗 TNF 生物制剂与免疫抑制剂合用史。因此，IFX 治疗前应排除淋巴瘤或其他恶性肿瘤（包括现症和既往史），治疗期间须注意监测。

6. 妊娠期和哺乳期用药的安全性问题：妊娠期使用 IFX 的安全性属 B 级，即危险性较低。但为保险起见，建议妊娠期禁用，治疗过程中应避免孕，若在治疗过程中怀孕宜停药。研究证明 IFX 的 IgG1 抗体在前 3 个月妊娠期不透过胎盘，有限的统计资料亦提示妊娠期一直使用 IFX 妇女的婴儿畸形率并不高于普通人群。有研究证明，IFX 的 IgG1 抗体在妊娠 3 个月后可透过胎盘，因此理论上会增加新生儿机会感染的危险性、降低疫苗接种的有效性。IFX 不进入乳汁，哺乳期使用 IFX

对婴儿无影响。

7. 疫苗接种问题：近 3 个月内接受过活疫苗接种者禁用 IFX。使用 IFX 期间禁忌接种活疫苗，可按疫苗接种计划接种灭活疫苗，但有影响接种有效性的可能。推荐 CD 患儿在按照疫苗接种指导原则完成所有疫苗接种后 3 个月再开始 IFX 治疗。

8. 其他：有报道使用 IFX 者出现中、重度充血性心力衰竭加重、脱髓鞘样综合征、视神经炎、横贯性脊髓炎、多发性硬化及格林巴利综合征。因此将上述情况列为用药禁忌，治疗期间出现上述并发症即停药，视情况予相应治疗后多可恢复。

参加讨论人员(按姓氏笔画排序): 冉志华、刘占举、朱峰、朱维铭、吴小平、吴开春、陈旻湖、郑家驹、胡仁伟、胡品津、钱家鸣、袁耀宗、夏冰

参 考 文 献

- [1] Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, 2009, 136:441-450.
- [2] D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*, 2011, 106:199-213.
- [3] Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106:214-223.
- [4] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*, 2010, 4:28-62.
- [5] Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104:465-483.
- [6] 陈白莉, 陈旻湖, 高翔, 等. 新型生物制剂英夫利西治疗克罗恩病 10 例. *中华消化杂志*, 2008, 28:831-834.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). *中华流行病学杂志*, 2011, 32:405-415.

(收稿日期: 2011-08-18)

(本文编辑: 杨学文)

英夫利西治疗克罗恩病的推荐方案(2011年)

作者: [中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组](#)
作者单位:
刊名: [中华消化杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Digestion](#)
年, 卷(期): 2011, 31(12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhzhzz201112008.aspx