

• 医院药学 •

信迪利单抗相关皮肤不良反应文献分析

彭伟东¹, 戢太阳^{1*}, 冉凤英², 余飞²

1. 湖北医药学院附属国药东风总医院 药学部, 湖北 十堰 442008

2. 湖北医药学院附属国药东风总医院 实验中心, 湖北 十堰 442008

摘要:目的 分析信迪利单抗引起的皮肤药物不良反应(CADR)的发生特点与治疗转归,为临床合理使用信迪利单抗提供参考。方法 检索中国知网(CNKI)、万方、维普(VIP)、PubMed等数据库收录的信迪利单抗致CADR的文献报道并进行数据分析。结果 收集信迪利单抗导致CADR的个案报道15篇,涉及患者15例,其中男性9例(60.00%),女性6例(40.00%),年龄分布以50岁以上居多(11例,73.33%),发生时间主要集中在用药84d以内(14例,93.33%),CADR类型以中毒性表皮坏死松解症和大疱性类天疱疮最常见,分别有6例(40.00%)和2例(13.33%)。13例患者经停药和/或对症处理后均好转,1例患者因Stevens-Johnson综合征死亡,1例患者因中毒性表皮坏死松解症死亡。结论 信迪利单抗可诱发CADR,应注意红斑、黏膜损伤、皮疹、水疱等可能为CADR发生的信号,除了全身性糖皮质激素治疗以外,静脉注射用人免疫球蛋白和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂也可作为CADR的补充治疗。

关键词: 信迪利单抗; 皮肤药物不良反应; 文献分析; 中毒性表皮坏死松解症; 大疱性类天疱疮; Stevens-Johnson综合征

中图分类号: R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)11-2616-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.034

Literature analysis of cutaneous adverse drug reactions induced by sintilimab

PENG Wei-dong¹, JI Tai-yang¹, RAN Feng-ying², YU fei²

1. Department of Pharmacy, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

2. Medical Experimental Center, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

Abstract: Objective To analyze the occurrence characteristics and treatment outcome of cutaneous adverse drug reactions (CADRs) caused by sintilimab and provide reference for clinical drug use. **Methods** The literature reports of CADR induced by sintilimab were collected from the databases of CNKI, Wanfang, VIP, and PubMed databases and data analyzed. **Results** A total of 15 cases were reported in 15 articles, including 9 males (60.00%) and 6 females (40.00%), most of them were over 50 years old (11 cases, 73.33%), the occurrence time was mainly within 84 days (14 cases, 93.33%). Toxic epidermal necrolysis and bullous pemphigoid were the most common types of CADR, with 6 cases (40.00%) and 2 cases (13.33%) respectively. All 13 patients improved after drug withdrawal and/or symptomatic treatment. One patient died of Stevens-Johnson syndrome and one patient died of toxic epidermal necrolysis. **Conclusion** Sintilimab can induce CADR, it should be noted that erythema, mucosal damage, rash and blister may be the signals of CADR, in addition to systemic glucocorticoid therapy, intravenous administration of human immunoglobulin and tumor necrosis factor (TNF)- α inhibitors can also be used as a complementary treatment for CADR.

Key words: sintilimab; cutaneous adverse drug reactions; literature analysis; toxic epidermal necrolysis; bullous pemphigoid; Stevens-Johnson syndrome

信迪利单抗是一种针对程序性死亡受体 1(PD-1)的免疫检查点抑制剂,2018 年 12 月在中国获批

上市,并在 2019 年 11 月进入国家医保目录。其获批的第一个适应证是用于至少经过二线系统化疗

收稿日期: 2022-09-14

基金项目: 十堰市科学技术研究与开发项目(18Y84, 21Y77, 21Y78); 湖北医药学院附属国药东风总医院青年人才项目(2021Q10, 2022Q27)

作者简介: 彭伟东,男,药师,主要从事医院药学工作。E-mail: 794154926@qq.com

*通信作者: 戢太阳,男,主管药师,主要从事医院药学工作。E-mail: jitaityang2012@163.com

复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗, 截止目前陆续获批了肺癌、肝癌、食管鳞癌、胃或胃食管交界处癌等适应症^[1]。信迪利单抗可以使肿瘤细胞产生免疫应答反应, 但同时也会导致自身免疫反应产生应答, 诱发自身免疫相关性不良反应, 引起皮肤、肺、肝、肾、胃肠道和内分泌系统等的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs), 其中皮肤相关的不良反应 (cutaneous adverse drug reactions, CADR) 是较常见且较早出现的 irAEs^[2]。为了深入认识信迪利单抗 CADR 的发生发展特点, 本研究收集了国内外有关文献, 对信迪利单抗致 CADR 进行分析研究。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“信迪利单抗”“不良反应”为中文关键词, 检索中国知网、万方、维普数据库, 以“Sintilimab”“adverse”“case”“induced”为英文关键词, 检索 PubMed 数据库, 统计范围为建库至 2022 年 8 月 31 日, 收集与信迪利单抗相关的 CADR 个案病例报告类文献。

纳入标准: (1) 文献类型为个案病例报告; (2) 文献作者认为 CADR 与信迪利单抗相关; (3) 诊疗资料详细完整。排除标准: (1) 重复发表的文献; (2) 文献语种非英语或汉语; (3) CADR 与信迪利单抗关联性不明确的文献; (4) 动物实验。

1.2 方法

由 1 位研究者独立进行文献筛选, 另 1 位研究者校对, 最后 2 人共同决定要纳入的文献。采用回顾性研究方法, 记录个案报道中的有效信息, 包括患者的性别、年龄、原患疾病、信迪利单抗用法用量、CADR 发生时间及类型、临床表现、干预措施、转归和关联性评价等, 并通过自行设计的 Excel 数据表对上述信息进行统计分析。

2 结果

2.1 文献情况

共收集到符合纳入标准的文献 15 篇^[3-17], 其中 11 篇中文文献, 4 篇英文文献, 涉及患者 15 例, 主要临床资料见表 1。

2.2 患者性别与年龄分布

男性患者 9 例 (60.00%), 女性 6 例 (40.00%), 男女比为 1.5:1, 年龄 27~81 岁, 年龄中位数为 58 岁; 60 岁及以上共 7 例 (46.67%), 50~59 岁患者 4 例 (26.67%), 40 岁以下患者 4 例 (26.67%)。

2.3 原发疾病分布和信迪利单抗给药剂量

15 例患者中, 原发疾病全部为恶性肿瘤, 其中 5 例 (33.33%) 肺癌^[5-7, 11, 13], 包括 4 例肺鳞癌, 1 例肺腺癌; 3 例 (18.75%) 淋巴瘤^[4, 12, 16], 包括 1 例霍奇金淋巴瘤, 1 例非霍奇金淋巴瘤、1 例睾丸淋巴瘤; 其余为黑色素瘤^[3]、食管癌^[8]、乳腺癌^[9]、食管胃连接处癌^[10]、鼻咽癌^[14]、宫颈癌^[15]、胆囊癌^[17]各 1 例 (6.67%)。患者采用静脉滴注给药, 除 1 例^[6]患者未写明次剂量和给药频次外。其余 14 例患者给药次剂量均为 200 mg, 给药频次为每 3 周 1 次, 见表 1。

2.4 CADR 发生时间

15 例发生 CADR 患者中 8 例 (53.33%) 为首次用药后第 3~24 天发生 CADR, 有 6 例 (40.00%) 患者为首次用药后第 30~84 天发生 CADR, 有 1 例 (6.67%) 患者为首次用药 12 个月后发现。发生时间最短的为首次接受信迪利单抗治疗 3 d 后, 表现为剥脱性皮炎^[9], 最长的为接受信迪利单抗治疗 12 个月后发现, 表现为大疱性类天疱疮^[3], 见表 1。

2.5 联合用药情况

15 例患者, 其中 8 例 (53.33%) 患者未联合用药, 单用信迪利单抗治疗恶性肿瘤, 其余 7 例 (46.67%) 患者联合其他抗肿瘤药物共同治疗, 发生 CADR 后, 均排除了联合用药的影响, 明确为信迪利单抗导致, 见表 1。

2.6 CADR 类型及临床表现

信迪利单抗导致的 15 例 CADR 中, 中毒性表皮坏死松解症最常见, 共 6 例 (40.00%), 其他类型有大疱性类天疱疮 2 例 (13.33%), Stevens-Johnson 综合征、Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症、非典型脓疱型银屑病、紫癜样血管炎、全身性皮疹、剥脱性皮炎、局部皮肤皮疹各 1 例 (6.67%)。临床表现上, 6 例中毒性表皮坏死松解症患者主要出现全身皮肤症状, 表现为躯干、四肢、颈背部、口鼻、生殖器等部位红斑、皮疹、大疱、瘙痒, 局部水疱伴破溃, 全身表皮松解。2 例大疱性类天疱疮患者表现为全身出现水疱。1 例 Stevens-Johnson 综合征患者表现为全身皮肤皮疹、红斑局部色素沉着, 口腔黏膜肿胀、出血、结痂。其余患者表现为全身或局部皮肤皮疹、丘疹等, 见表 1。

2.7 CADR 治疗与转归

收集的 15 例病例中, 13 例 (86.67%) 经停药和/或对症处理后均好转; 1 例^[11]患者因中毒性表皮

表 1 信迪利单抗相关 CADR 的主要临床资料

Table 1 Main clinical data with CADR related to sintilimab

文献	原发疾病	用量	联合用药	CADR 类型	发生时间	临床表现	干预与措施	转归
孙洁等 ^[3]	足后跟恶性黑色素瘤	200 mg, 无 q3w	无	大疱性类天疱疮	首次用药 12 个月	全身出现黄豆至鸽蛋大小的水疱及血疱	停药; 给予烟酰胺和米诺环素及外用激素治疗	好转
孔姝敏等 ^[4]	非霍奇金淋巴瘤	200 mg, 无 q3w	无	非典型脓疱型银屑病	首次用药后 7 d	全身发弥漫性红斑、丘疹、斑丘疹伴脱屑, 瘙痒明显; 系统性使用糖皮质激素后皮疹短暂控制, 随激素减量, 皮疹复发并加重, 并在红斑基础上出现脓疱	停药; 给予甲泼尼龙、阿维 A 及甲氨蝶呤治疗	好转
李腊梅等 ^[5]	肺鳞癌	剂量不详, q3w	紫杉醇、卡铂	中毒性表皮坏死松解症	第 2 周期治疗后	全身红斑大疱伴痒及发热, 眼周、生殖器水疱, 疼痛明显	停药; 给予甲泼尼龙、免疫球蛋白、抗感染治疗	好转
孙靓等 ^[6]	肺鳞癌	不详	无	中毒性表皮坏死松解症	治疗 2 个月余	躯干四肢散在红斑、水疱, 继而皮肤黏膜进行性糜烂剥脱伴发热, 眼睑、口鼻、外生殖器、肛周糜烂	停药; 抗感染、免疫球蛋白、糖皮质激素、抗组胺药、TNF- α 抑制剂治疗	好转
闫其星等 ^[7]	肺腺癌	200 mg, q3w	培美曲塞、卡铂	大疱性类天疱疮	首次用药后 82 d	全身皮疹伴局部水疱, 剧烈瘙痒并出现发热	停药; 给予泼尼松口服、抗感染、抗过敏及对症治疗	好转
曾慧明等 ^[8]	食管鳞癌	200 mg, 无 q3w	无	全身性皮疹	首次用药后 17 d	全身皮疹伴瘙痒, 双手掌面可见水疱, 口角及口腔内见溃疡伴疼痛	停药; 给予甲泼尼龙、抗过敏及对症治疗	好转
高义玲等 ^[9]	乳腺癌	200 mg, 无 q3w	无	剥脱性皮炎	首次用药后 3 d	全身皮肤出现弥漫性红斑伴脱屑, 双上肢及腰背部出现水疱, 瘙痒明显	停药; 给予甲泼尼龙、抗过敏及对症治疗	好转
吴玉佩等 ^[10]	食管胃连接处癌	200 mg, 无 q3w	无	紫癜样皮肤血管炎	首次用药后 8 d	四肢、躯干大面积出现斑片状紫癜伴瘙痒	停药; 给予甲泼尼龙、苯海拉明抗过敏治疗	好转
王永洪等 ^[11]	肺鳞癌	200 mg, 无 q3w	无	中毒性表皮坏死松解症	首次用药后 12 d	四肢皮肤水肿, 少许张力性水泡, 部分水泡破溃, 上肢皮肤散在红色斑疹, 伴皮肤瘙痒, 继而全身多处皮肤大面积剥脱伴渗液	停药; 给予甲泼尼龙、抗感染、抗过敏及对症支持治疗	死亡
徐鲁杰等 ^[12]	霍奇金淋巴瘤	200 mg, q3w	吉西他滨、顺铂	局部皮肤皮疹	首次用药后 7 d	局部皮肤皮疹伴瘙痒, 有发热	未停药; 给予甲泼尼龙治疗	好转
单彬等 ^[13]	肺鳞癌	200 mg, q3w	紫杉醇脂质体、卡铂	中毒性表皮坏死松解症	首次用药后 24 d	全身皮肤弥漫性暗红色斑片伴水泡、大疱, 局部可见糜烂面、血痂、较多淡黄色渗液	停药; 给予甲泼尼龙、人血白蛋白、血浆输注及对症支持治疗	好转
Huang 等 ^[14]	鼻咽癌	200 mg, 无 q3w	无	Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症	第 4 周期用药后 7 d	口腔溃疡, 面部、颈部和背部出现圆形红斑和水肿, 中心有水疱, 边缘发红, 局部黏膜出血性糜烂	停药; 给予甲泼尼龙、免疫球蛋白、抗感染及对症支持治疗	好转
Li 等 ^[15]	宫颈鳞癌	200 mg, q3w	紫杉醇、顺铂	Stevens-Johnson 综合征	第 4 周期用药后 6 d	全身皮肤皮疹、红斑局部色素沉着, 口腔黏膜肿胀、出血、结痂	停药; 给予甲泼尼龙、免疫球蛋白、抗感染治疗	死亡
Yang 等 ^[16]	睾丸淋巴瘤	200 mg, q3w	吉西他滨、奥沙利铂	中毒性表皮坏死松解症	第 4 周期用药后 11 d	全身皮肤皮疹伴瘙痒, 局部色素沉积, 继而全身多处皮肤大面积剥脱	停药; 给予甲泼尼龙、免疫球蛋白、抗感染及对症支持治疗	好转
Zhao 等 ^[17]	胆囊癌	200 mg, q3w	安罗替尼	中毒性表皮坏死松解症	首次用药结束后 14 d	散发轻度皮疹, 皮疹逐渐形成大面积斑丘疹伴大疱, 并出现表皮脱离	停药; 给予甲泼尼龙、免疫球蛋白、白蛋白、外用激素治疗	好转

q3w: 每 3 周 1 次

q3w: once every 3 weeks

坏死松解症死亡, 另 1 例^[15]患者因 Stevens-Johnson 综合征死亡。治疗药物主要涉及糖皮质激素、抗过敏药物、静脉注射用人免疫球蛋白、TNF- α 抑制剂、抗感染药物及其他对症治疗药物, 见表 1。

3 讨论

PD-1 抑制剂引起免疫相关皮肤毒性的具体机制尚未完全阐明, 目前的研究发现可能与免疫检查点通路在维持人体免疫稳态中的作用被破坏有关, 是针对正常组织亢进的 T 细胞应答反应^[18]。中毒性表皮坏死松解症和 Stevens-Johnson 综合征是一种严重的皮肤黏膜反应, 绝大多数由药物引起, 以水疱及泛发性表皮松解为特征。Stevens-Johnson 综合征为轻型(表皮松解面积<10%体表面积), 中毒性表皮坏死松解症为重型(表皮松解面积>30%体表面积), 介于两者之间为 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症重叠征(表皮松解面积达 10%~30%体表面积)。Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症会伴发一系列系统症状, 包括多器官功能衰竭综合征等, 具有较高的死亡率^[19]。本研究结果显示, 15 例信迪利单抗所致的 CADR 中, 6 例为中毒性表皮坏死松解症, 1 例为 Stevens-Johnson 综合征, 1 例为 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症重叠征, 三者占比为 53.33% (8/15)。其中有 2 例患者死亡与 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症直接相关。由于信迪利单抗在我国上市时间较短, 其引起的严重免疫性皮肤毒性可能尚未被我国医务人员所了解。根据中国临床肿瘤学会(CSCO)发布的免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南, 将毒性分为 5 个级别, 其中 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症定为 G3(重度毒性)或 G4 级(危及生命的毒性), 提示临床更应警惕其严重性^[20]。

糖皮质激素是免疫相关性皮肤不良反应最重要的治疗手段之一。本研究 15 例患者入院排除其他病因后, 14 例均给予全身性糖皮质激素治疗。15 例患者中共 6 例涉及使用静脉注射免疫球蛋白, 其中中毒性表皮坏死松解症患者 4 例, 经治疗后均好转; Stevens-Johnson 综合征 1 例, 死亡; Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症重叠征 1 例, 好转。根据《Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识》, 应用静脉注射免疫球蛋白治疗 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症可降低糖皮质激素的用量, 有益于

Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症的治疗。另外, 生物制剂如 TNF- α 拮抗剂也可单用或与糖皮质激素联用, 用于 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症的治疗。

信迪利单抗国内上市时间不长, 临床应用经验还需积累, 其导致的 CADR 病例报道较少, 本研究统计了相关文献并进行分析, 希望为临床医生合理使用信迪利单抗提供一些建议。具体建议如下: (1) 临床医生使用信迪利单抗时除了已批准一线治疗的联合用药外, 尽可能单一用药, 避免与其他易导致中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson 综合征、大疱性类天疱疮的药物联用; (2) 医护人员、患者及陪护应注意信迪利单抗用药后可能出现的红斑、黏膜损伤、皮疹、水疱等皮肤不良反应症状, 尽量在症状或体征出现早期及时干预; (3) 尽管目前未发表针对 CADR 的指南及专家共识, 但全身性糖皮质激素的应用仍是目前的常规治疗方法, 静脉注射人免疫球蛋白和 TNF- α 抑制剂也可作为治疗 CADR 的有益补充。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姚欣凯, 穆新林, 张海英. 4 种准入中国医保的 PD-1 抑制剂药理学特性及临床应用评价 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(7): 952-959.
- [2] Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: Skin toxicities and immunotherapy. [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(3): 345-361.
- [3] 孙洁, 龚春燕. PD-1 抑制剂导致大疱性类天疱疮 3 例报道及文献分析 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(5): 509-512.
- [4] 孔姝敏, 曹育春, 孙小燕. PD-1 抑制剂致严重皮肤免疫相关不良反应 1 例 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(11): 1313-1315.
- [5] 李腊梅, 张思平. PD-1 抑制剂致中毒性表皮坏死松解症 2 例并文献复习 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(7): 815-818.
- [6] 孙靓, 韩丹, 胡菊丽, 等. PD-1 阻断剂所致皮肤不良反应分析及文献回顾 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(3): 153-157.
- [7] 闫其星, 芳草, 潘云, 等. 信迪利单抗治疗晚期肺腺癌引起大疱性皮炎 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(4): 253-256.
- [8] 曾慧明, 丁滨, 罗利琼. 信迪利单抗治疗晚期食管癌引起的皮肤免疫不良反应 1 例 [J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 132-135.

- [9] 高义玲, 朱明辉, 汤巧云, 等. 信迪利单抗致多器官毒性反应 [J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(7): 387-389.
- [10] 吴玉佩, 张丽娜, 尹岳松. 信迪利单抗致罕见紫癜样皮肤血管炎 1 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(12): 1290-1292.
- [11] 王永洪, 何弢, 李星, 等. 信迪利单抗致晚期鳞状细胞肺癌患者致死性中毒性表皮坏死松解症 1 例 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(6): 380-382.
- [12] 徐鲁杰, 刘畅, 闫美兴, 等. 信迪利单抗致免疫相关性不良反应的两例报道并文献复习 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 82-85.
- [13] 单彬, 吕雅蕾, 侯娟, 等. 信迪利单抗致中毒性表皮坏死松解症 1 例 [J]. 医药导报, 2022, 41(2): 263-265.
- [14] Huang Y, Zhu L, Ma X, *et al.* A case of sintilimab-induced SJS/TEN: Dermatologic adverse reactions associated with programmed cell death protein-1 inhibitors [J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(9): e15663.
- [15] Li X, Qu L X, Ren Y M, *et al.* Case report: A case report and literature review on severe bullous skin reaction induced by anti-PD-1 immunotherapy in a cervical cancer patient [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 707967.
- [16] Yang W, Xu X, Xia D, *et al.* Toxic epidermal necrolysis associated with chemoimmunotherapy for lymphoma: Case report and literature review [J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(5): 275-282.
- [17] Zhao Y, Cao Y, Wang X, *et al.* Treatment of PD-1 inhibitor-associated toxic epidermal necrolysis: A case report and brief review [J]. *Onco Targets Ther*, 2022, 15: 345-351.
- [18] 杨善茹, 邵日升, 王庚, 等. 免疫检查点抑制剂治疗带来的问题—免疫相关不良反应 irAEs [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(16): 2026-2030.
- [19] 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(5): 376-381.
- [20] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.

[责任编辑 高源]