·药物临床试验规范与进展专栏·

抗肿瘤单克隆抗体早期临床试验中超敏反应规范化处置策略探讨

方莹莹,刘　龙,李银娟,王兴河
(首都医科大学附属北京世纪坛医院药物Ⅰ期临床试验研究室,北京 100038)

[摘要] **目的**:对抗肿瘤单克隆抗体(简称抗肿瘤单抗)超敏反应规范化处置策略(判断、评估和处理)进行分析探讨。**方法**:在中国知网和 Pubmed 等数据库中,以"抗肿瘤药物"、"单克隆抗体"和"超敏反应"为关键词检索相关文献,检索时间为 2010 年 1 月 1 日至 2021 年 10 月 1 日,对超敏反应类型、风险因素以及处理治疗进行汇总分析。**结果**:共纳入文献 63 篇,其中有 22.1% 的文献没有明确定义超敏反应类型。完全人源化抗肿瘤单抗和人源化抗肿瘤单抗被报道出现输液反应的频率分别为 56.7% 和 43.1%。静脉输液抗肿瘤单抗被报道超敏反应的频率明显高于皮下注射药物(88.5% vs 11.5%)。患者出现超敏反应的报道频率高于健康受试者(58.7% vs 20.2%)。**结论**:超敏反应需要规范化判断,超敏反应的风险程度与药物特点、给药方式、给药人群等有关;急性超敏反应处理流程需要规范化、系统化、个体化,对于部分抗肿瘤单抗药物可考虑进行快速药物脱敏治疗。

[关键词] 抗肿瘤药物;单克隆抗体;早期临床试验;超敏反应;规范化判断;风险评估;规范化处理
[中图分类号] R979.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)24 - 2295 - 05

Discussion of standardized assessment and emergency treatment for hypersensitivity reactions in early clinical trials of anti-tumor monoclonal antibody drugs

FANG Ying-ying, LIU Long, LI Yin-juan, WANG Xing-he
(*Phase* Ⅰ *Clinical Trial Center*, *Beijing Shijitan Hospital*, *Capital Medical University*, *Beijing* 100038, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To explore the roles of standardized judgement, risk assessment and emergency treatment of hypersensitivity reactions (HSRs) of anti-tumor monoclonal antibody drugs. **Methods**: The literature of anti-tumor drugs, monoclonal antibodies and HSRs was retrieved from China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and PubMed from January 1, 2010 to October 1, 2021. The definition and classification of HSRs, risk factors and novel treatment were analyzed. **Results**: A total of 63 pieces of literature were included, of which 22.1% did not clearly define the type of HSRs. The frequencies of infusion reactions of Fully Human Mab and Humanized Mab were reported to be 56.7% and 43.1%, respectively. The frequency of reported HSRs in intravenous drugs was significantly higher than that in subcutaneous ones (88.5% vs 11.5%); the frequency of HSRs reported in patients was significantly higher than that in healthy subjects (58.7% vs 20.2%). **Conclusion**: The terminology of HSRs needs to be standardized. The degree of risk could be related to the drug characteristic, the method of administration, and the population of medication. The treatment of acute HSRs needs to be standardized, systematized and individualized. Rapid drug desensitization (RDD) might be novel and beneficial treatment for tumor patients.

[**Key words**] anti-tumor drugs; monoclonal antibodies; early clinical trials; hypersensitivity reactions; standardized judgement; risk assessment; standardized emergency treatment

[作者简介] 方莹莹,女,硕士研究生,主要从事早期临床试验研究工作。联系电话:(010)63926402,E-mail:fangyingying@bjsjth.cn。
[通讯作者] 王兴河,男,博士生导师,教授,主要从事抗肿瘤药物研发及新药各期临床试验研究。联系电话:(010)63926401,E-mail:wangxh@bjsjth.cn。

在早期临床试验中,抗肿瘤单克隆抗体(以下简称抗肿瘤单抗)可能会出现一系列超敏反应(hypersensitivity reactions, HSRs)[1]。抗肿瘤单抗临床试验一般在肿瘤患者中开展,临床肿瘤患者因自身基础疾病的特点,在接受抗肿瘤药物临床试验后,出现 HSRs 的可能性大。关于 HSRs 的术语有很多,包括输液反应(infusion reactions)、过敏反应(allergic reactions)、严重过敏反应(anaphylaxis)、过敏性休克(anaphylaxis shock)和细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)等。由于各个术语的症状和体征有重叠、病理机制研究不明确、国内外文献报道不一致,当临床肿瘤患者出现 HSRs 时,临床医生规范化判断、评估和处理不一致[1-2],既影响了临床试验安全性评价的标准化和规范化,又影响了紧急情况处理的及时性和有效性。本文从保护受试者权益方面,从研究者的角度对抗肿瘤单抗 HSRs 规范化处置策略进行分析探讨。

资料与方法

1 文献检索策略

检索中国知网、万方和 Pubmed 数据库。中文数据库以“抗肿瘤药物”、“单克隆抗体”、“超敏反应”、“变态反应”、“输液反应”、“过敏反应”和“CRS”为关键词进行检索;英文数据库以“anti-tumor drugs”,“monoclonal antibodies”,“hypersensitivity reactions”,“infusion reactions”,“allergic reactions”和“cytokine release syndrome”等关键词进行检索,检索时间为 2010 年 1 月 1 日至 2021 年 10 月 1 日。

2 文献分析方法

逐篇查阅全文,遴选文献时,剔除重复报道以及权威性不高的文献。收集 16 种常见的抗肿瘤单抗在临床试验或临床治疗中所致的超敏反应。通过文献和癌症临床试验的常见不良事件术语评价标准(CTCAE 5.0)对比,进行超敏反应概念分层和规范化判断;使用 Microsoft Excel 2019 进行数据分析,对超敏反应分类、风险评估(药物同源化、给药方式以及给药人群)和治疗处理进行统计分析。

结　果

1 相关术语描述对比

共检索出文献 507 篇,其中中国知网 11 篇,万方数据库 8 篇,PubMed 488 篇。阅读全文后,最终纳入外文文献 63 篇。在规范化判断方面,超敏反应概念和类型区分存在一定的差异(见表 1),经统计分析证实,22.1% 的文献和说明书没有明确定义超敏反应类型。

表 1 CTCAE 5.0 与最新指南对于 HSRs 相关术语的描述对比

定义	CTCAE 5.0(2017)	最新指南
超敏反应	—	机体接受治疗剂量的药物时出现的客观可再现的症状/体征
输液相关反应	一种以输注药理学物质或生物制剂产生不良反应为特点的疾病	急发性:第一次输注数小时或者输注期间出现的输液反应 迟发性:输液数小时到输注后 14 d 内出现的输液反应
过敏反应	机体受到抗原暴露后出现的局部或全身性不良反应的疾病	一种明确由免疫机制介导的 HSRs,分为急发性过敏反应和迟发性过敏反应
严重过敏反应	一种以肥大细胞释放组胺和组胺样物质引起的急性炎症反应为特征的疾病,是一种超敏免疫反应	一种明确由免疫机制介导的严重的全身性 HSRs
CRS	一种以发热、呼吸急促、头痛、心动过速,低血压、皮疹和/或细胞因子释放引起的缺氧为特征的疾病,还包括其他器官功能障碍,包括神经毒性,例如精神疾病:幻觉或意识混乱;神经系统疾病:癫痫发作、语言障碍、震颤或头痛	可表现为各种严重程度的情况,包括从轻度的流感样症状到过量炎症因子所致严重危急生命的所有情况 抗 CD3 单克隆抗体(muromunab):发热、关节痛、恶心、呕吐、腹泻、毛细血管渗漏综合征伴肺水肿、头痛、精神状态改变和无菌性脑膜炎[9] TGN1412(靶向 T 细胞的共刺激受体 CD28 激动剂):严重头痛、腰痛、恶心、呕吐、腹泻和发烧,随后出现休克、Ⅱ型呼吸衰竭、肾衰竭和弥散性血管内凝血(DIC)等[10]

CTCAE:常见不良事件评价标准

2 超敏反应定义分类和风险评估文献汇总

在风险评估方面,随着抗肿瘤单抗人源化程度的增加,输液反应所占超敏反应的比例有升高趋势,过敏反应和 CRS 所占超敏反应的比例有下降趋势,

其中,完全人源化抗肿瘤单抗被报道输液反应的频率为56.7%,人源化抗肿瘤单抗被报道输液反应的频率为43.1%,鼠源化抗肿瘤单抗被报道CRS的频率较高(29.4%)。静脉输液抗肿瘤单抗较皮下注射的超敏反应报道率明显升高(88.5% vs 11.5%)。患者出现超敏反应的报道频率明显高于健康受试者(58.7% vs 20.2%),见表2。

表2 超敏反应定义分类和风险评估文献汇总表 *n*(%)

风险因素		未分类	急发性超敏反应			迟发性超敏反应	总数
			输液反应	过敏反应	CRS		
同源化	鼠源性	4(23.5%)	4(23.5%)	3(17.6%)	5(29.4%)	1(5.9%)	17
	部分人源化	3(50%)	2(33.3%)	1(16.7%)	—	—	6
	人源化	12(23.5%)	22 (43.1%)	11(21.6%)	—	6(11.8%)	51
	完全人源化	4(13.3%)	17(56.7%)	4(13.3%)	—	5(16.7%)	30
作用方式	静脉输液	15(16.3%)	45(48.9%)	19(20.7%)	5(5.4%)	8(8.7%)	92
	皮下注射	8(66.7%)	—	—	—	4(33.3%)	12
作用人群	患者	16(26.2%)	24(39.3%)	9(14.8%)	4(6.6%)	8(13.1%)	61
	健康受试者	5(23.8%)	12(57.1%)	2(9.5%)	—	2(9.5%)	21
	未明确	2(9.1%)	9(40.9%)	8(36.4%)	1(4.5)	2(9.1%)	22

讨　论

1　HSRs规范化判断

HSRs的规范化判断源自对各个术语的精准区分。HSRs按机制分为免疫机制介导的HSRs和非免疫机制介导的HSRs。其中,输液反应属于非免疫机制介导的HSRs。补体激活(C3a和C5a)和促炎细胞因子的释放可能起一定作用。过敏反应属于免疫机制介导的HSRs,可能由于抗肿瘤单抗非自身肽序列引起免疫球蛋白IgE形成所致。因此,输液反应与过敏反应之间的最重要区别在于是否由免疫机制介导。当怀疑过敏反应发生时,我们根据病史、症状、体征,同时完善诊断性过敏试验(如皮试、实验室检查、激发试验等)检查,经相关权威专家分析后才能判断为过敏反应[3]。CRS是抗肿瘤单抗独特的不良反应,其会引起广泛的细胞因子释放,以激活特殊机制和实现靶向疗效,但同时会引起CRS的发生[4]。不同的抗肿瘤单抗引起CRS的临床表现和严重程度不同。

2　HSRs风险评估

2.1　药物特征　药物的同源化程度不同所引起的HSRs类型不同。结果表明,人源化(-ximab)和完全人源化(-umab)抗肿瘤单抗一般可能会引起输液反应;鼠源化(-omab)更有可能引起过敏反应和CRS。此外,目前学者认为,药物机制不同引起的HSRs类型和风险程度不同。由于抗肿瘤单抗的独特结构和靶向性免疫学机制,不良反应可分为α,β,γ,δ和ε型(见表3),其中α和β型属于急发性反应。α型为CRS,常见药物有兰妥莫单抗等;β型包括输液反应和过敏反应,常见药物为利妥昔单抗、帕妥珠单抗、西妥昔单抗、奥马珠单抗等[5]。抗肿瘤单抗的超敏反应机制还需要更多专家学者进行研究探索。

表3 不同人类同源化的抗肿瘤单抗(*iv*)的HSRs机制分类

类型	反应机制	代表药物
α	CRS	兰妥莫单抗(blinatumomab)
		阿仑珠单抗(alemtuzumab)
		托珠单抗(tocituzumab)
β	输液反应	兰妥莫单抗(blinatumomab)
		西妥昔单抗(cetuximab)
		利妥昔单抗(rituximab)
		阿仑珠单抗(alemtuzumab)
		贝伐珠单抗(bevacizumab)
		帕妥珠单抗(pertuzumab)
		曲妥珠单抗(trastuzumab)
		奈西妥珠单抗(necitumumab)
		纳武利尤单抗(nivolumab)
		伊匹木单抗(ipilimumab)
		帕尼单抗(panitumumab)
		雷莫卢单抗(ramucirumab)
	过敏反应	替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)
		阿替利珠单抗(atezolizumab)
γ	细胞因子或免疫失衡	利妥昔单抗(rituximab)
δ	抗表皮生长因子(EGFR)交叉反应痤疮	西妥昔单抗(cetuximab)
ε	非免疫性神经精神不良反应	—

2.2 药物作用影响因素 不同的给药途径会引起不同类型的 HSRs。静脉注射的抗肿瘤单抗可能引起急发性 HSRs;皮下注射的抗肿瘤单抗可能会引起迟发性 HSRs。大多数抗肿瘤单抗通过静脉输液输注到人体,引起急发性 HSRs 可能性比较大。此外,HSRs 的发生还受给药人群、患者一般情况、合并疾病以及是否给药前预处理、预处理药物种类以及预处理频率等因素共同影响,因此,在临床试验全生命周期中,研究者需要时刻保持风险意识,全方位综合判断,以预警 HSRs 的发生。

3 HSRs 的规范化处理

3.1 早期临床试验设计阶段 在早期临床试验设计阶段,研究者应该掌握药物的药理学特性和机制,充分考虑体外和动物实验结果,做好 HSRs 类型风险评估,以判断给药前是否进行预处理。例如,细胞因子释放综合征是比较严重的 HSRs 类型,一般需要给予预处理。细胞因子释放综合征给药前预处理一般包括组胺受体阻滞剂(苯海拉明 25 ~ 50 mg)、糖皮质激素(地塞米松 5 mg)、对乙酰氨基酚片(扑热息痛片)等[6]。

3.2 早期临床试验实施阶段 目前国内外临床试验抗肿瘤单抗的超敏反应处理治疗没有明确指南要求。由于文献材料报道有限、不同种族的基因多态性以及各个地区的处理尺度不同等原因,目前无法进行严谨地横向汇总和对比。因此,结合本科室多个抗肿瘤单抗临床试验的经验和体会,借鉴最新权威指南并结合抗肿瘤单抗药物特点,制定了本科室早期临床试验关于 HSRs 的规范化处理流程,详见图 1。

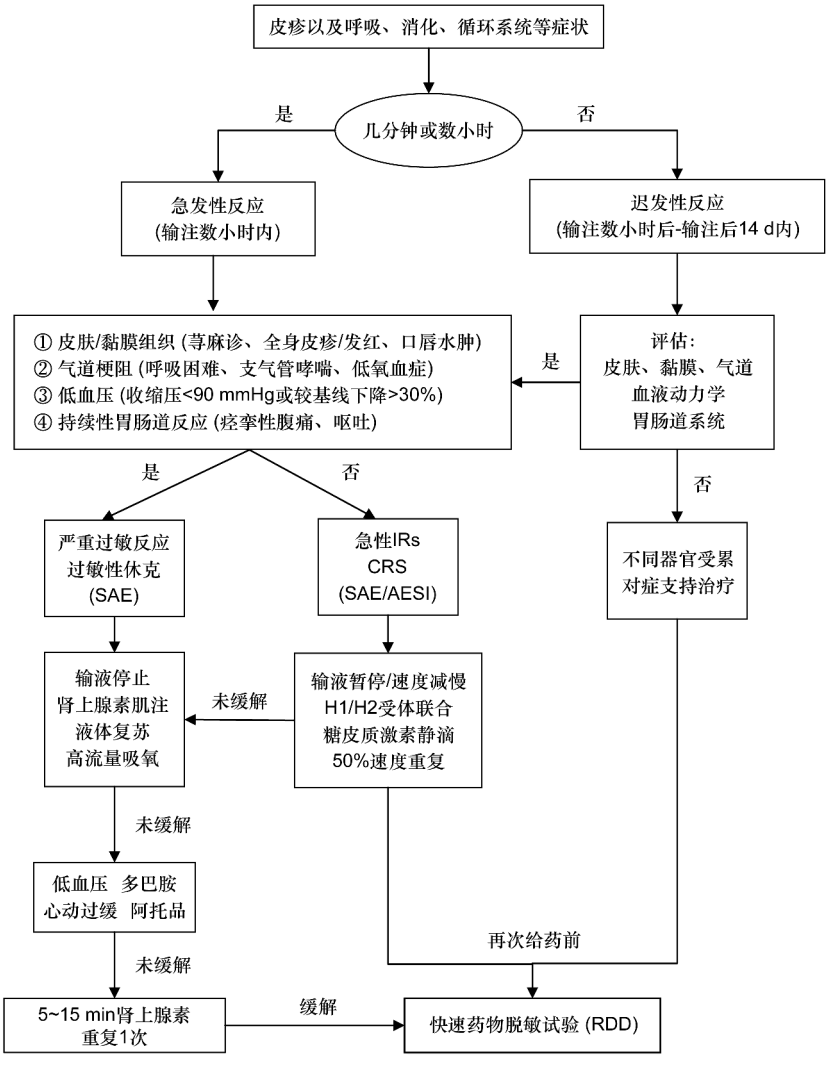


图 1 抗肿瘤单抗早期临床试验规范化处理流程图

首先,急救流程关键在于时效性。当类似 HSRs 的表现发生,我们应区分是急发型反应还是迟发型反应,若为急发性反应,建议立即暂停输液或减慢输液速度,给予组胺受体阻断剂、糖皮质激素等药物以及吸氧监测观察,待患者症状恢复正常后,根据具体情况减慢速度继续输注,同时监测患者,警惕复发。若患者除上述症状以外还出现荨麻疹、严重呼吸困难等气道梗阻、血液动力学不稳定或者持续性胃肠道反应时,我们警惕严重过敏反应或过敏性休克的发生,建议立即停止输液、给予 0.1% 肾上腺素肌注、液体复苏、高流量吸氧以及纠正体位等治疗,同时注意监测患者生命体征至少 24 h,警惕双相过敏反应(biphasic anaphylaxis)的发生[7]。

重要的是,近年来专家学者研究的一种创新性处理措施——快速药物脱敏治疗(rapid drug desensitization, RDD),它能够帮助肿瘤患者预防 HSRs 发生。治疗过程大致为根据风险程度,以治疗剂量的 1/100 至 1/10 000 的浓度进行给药,而后每 15 ~ 20 min 增加输注速度,直到达到目标剂量,同时形成短暂的脱敏状态。RDD 既增加患者对药物的耐受,又尽可能不达到触发 HSRs 的阈值浓度;既降低了受试者出现严重 HSRs 的风险,又保证了患者及时接受抗肿瘤单抗药物治疗,对于疗效佳且不良反应小的一线抗肿瘤单抗是一种不错的选择[8]。目前国外已经报道利妥昔单抗、曲妥珠单抗和西妥昔单抗等药物脱敏治疗的成功案例,但 RDD 的成功依赖于超敏反应类型、风险评估以及患者对于脱敏治疗的反应等因素,需要研究者综合判断。

综上所述,HSRs 的判断、风险评估和处理流程上需要规范化、系统化、精准化,各方研究责任人需要不断观察、研究和讨论,联合临床科室进行积极、有效沟通,才能保证临床试验受试者的健康和安全。

[参 考 文 献]

[1] GULSEN A, WEDI B, JAPPE U. Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events[J]. *Allergo J Int*, 2020, 29(4): 97 – 125.

[2] SCHERER K, SPOERL D, BIRCHER AJ. Adverse drug reactions to biologics[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010, 8(6): 411 – 426.

[3] HAUSMANN OV, SEITZ M, VILLIGER PM, *et al*. The complex clinical picture of side effects to biologicals[J]. *Med Clin North Am*, 2010, 94(4): 791 – 804, xi – ii.

[4] PICHLER WJ. Adverse side-effects to biological agents[J]. *Allergy*, 2006, 61(8): 912 – 920.

[5] PATEL SV, KHAN DA. Adverse reactions to biologic therapy[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2017, 37(2): 397 – 412.

[6] ROSELLO S, BLASCO I, GARCIA FABREGAT L, *et al*. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_4): iv100 – iv118.

[7] CARDONA V, ANSOTEGUI IJ, EBISAWA M, *et al*. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020[J]. *World Allergy Organ J*, 2020, 13(10): 100472.

[8] BONAMICHI-SANTOS R, CASTELLS M. Diagnoses and management of drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: reactions to taxanes and monoclonal antibodies[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(3): 375 – 385.

[9] VASQUEZ EM, FABREGA AJ, POLLAK R. OKT3-induced cytokine-release syndrome: occurrence beyond the second dose and association with rejection severity[J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(1): 873 – 874.

[10] SUNTHARALINGAM G, PERRY MR, WARD S, *et al*. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10): 1018 – 1028.

编辑:杨青/接受日期:2021 – 10 – 30