

纳武利尤单抗致暴发型 1 型糖尿病的药学监护

段曼¹ 张程亮² 唐晓霞¹

(1. 武汉科技大学附属孝感医院药学部 湖北孝感 432000; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部)

摘要 1例肺鳞癌患者使用2周期纳武利尤单抗免疫治疗后出现头晕、疲劳、多尿、烦渴,诊断为暴发型1型糖尿病酮症酸中毒,医师给予大量0.9%氯化钠注射液补液及小剂量胰岛素静脉持续泵入后纠正。临床药师分析患者出现暴发型1型糖尿病的原因,评价降糖药物选择的合理性,建议医生及时停用醋酸泼尼松片,并提供了纳武利尤单抗的循证药学证据,帮助患者在停用纳武利尤单抗15d后重启第3周期免疫治疗并顺利出院。此后药师定期随访,出院10d,患者遵医嘱坚持胰岛素降糖治疗,血糖控制良好,复查肺部MRI示胸膜结节缩小,拟住院行第4周期纳武利尤单抗免疫治疗。

关键词 纳武利尤单抗;暴发型1型糖尿病;药品不良反应;药学监护

中图分类号:R97 **文献标识码**:A **文章编号**:1005-0698(2020)09-0633-04

Pharmaceutical Care of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Induced by Nivolumab

Duan Man¹, Zhang Chengliang², Tang Xiaoxia¹

1. Department of Pharmacy, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, Hubei, China; 2. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

ABSTRACT One patient with lung squamous cell carcinoma developed dizziness, fatigue, polyuria, and thirst after 2 cycles of nivolumab immunotherapy, was diagnosed as fulminant type 1 diabetic ketoacidosis. The physician treated with a large amount of 0.9% saline solution and continuous low-dose insulin injection. Clinical pharmacist performed a cause analysis of the fulminant type 1 diabetes mellitus, evaluated the rationality of the hypoglycemic agent, recommended the doctor to discontinue prednisone acetate tablets timely, and provided evidence-based pharmaceutical evidence of nivolumab to help the patient restart the third cycle of nivolumab immunotherapy after 15 days delay and discharged smoothly. The pharmacist was regularly followed up. Ten days after discharged, the patient remain committed to insulin hypoglycemic treatment according to the doctor's instructions, his blood glucose was well controlled, a review of the lung MRI showed that the pleural nodules had shrunk, planning to be hospitalized for the fourth cycle of nivolumab immunotherapy.

KEY WORDS Nivolumab; Fulminant type 1 diabetes mellitus; Adverse drug reactions; Pharmaceutical care

纳武利尤单抗(nivolumab, Nivo)为免疫检查点抑制药,具有增强人体对肿瘤细胞免疫应答的能力,目前已被相关临床指南广泛推荐用于多种实体肿瘤^[1]。但Nivo的免疫相关不良事件可累及人体各种组织器官,包括皮肤、甲状腺、胰腺等。其中Nivo所致免疫相关性暴发型1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus, FT1DM)极为罕见,但可在短时间内导致患者发生酮症酸中毒,严重者可威胁生命。本文报道1例肺鳞癌患者采用Nivo免疫治疗导致FT1DM酮症酸中毒的病例,分析治疗中的药学监护点,为临床合理用药与药学实践提供参考。

1 病例资料

患者,男,62岁,2018年11月因咳嗽和呼吸困难行胸部CT提示右肺占位,经支气管镜组织活检确诊肺鳞癌ⅢB期,2018年12月~2019年1月予紫杉醇联合顺铂化疗并同步放疗。2019年6月患者因右下叶肺不张再行支气管镜检查,考虑右上叶肺占位阻塞支气管所致,活检提示肿瘤复发,2019年6月11日~9月10日予GP方案(吉西他滨联合顺铂)化疗4周期。10月3日复查胸部MRI提示新发胸膜结节,肿瘤累及胸壁,考虑肿瘤进展。10月13日开始Nivo单药免疫治疗[Nivo 3 mg·kg⁻¹,

基金项目:孝感市自然科学计划项目(编号: XGKJ2019010004)

通讯作者:唐晓霞 Tel:(0712)2837890 E-mail:demyman@126.com

ivd,每2周一次(q2w),实际用量140 mg/次],10月28日复查相关指标未见特殊异常,血糖为 $8.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,顺利行Nivo第2周期治疗。11月3日因“头晕、疲劳、多尿、烦渴”急诊入院。既往史无特殊,无糖尿病病史及家族糖尿病病史,否认家族遗传病史。入院体检:T 36.5°C ,P 115次/min,R 18次/min,BP 148/88 mmHg;身高168 cm,体重62 kg,体表面积 1.74 m^2 ,慢性病病容。糖化血红蛋白(HbA1c)7.2%,血糖 $35.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血钾 $5.83 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血钠 $132 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,氯 $88.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,胰脂肪酶正常,尿常规:葡萄糖+++、酮体+++、尿淀粉酶正常。动脉血气分析:pH 7.42,二氧化碳分压(PCO_2)39 mmHg, HCO_3^- $16 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血常规、大便常规等指标未见异常。入院诊断:糖尿病酮症酸中毒;肺鳞癌综合治疗后。

2 主要治疗经过

患者入院完善相关检查,给予大量0.9%氯化钠注射液补液,小剂量胰岛素静脉持续泵入,抑酸护胃,纠正电解质、酸碱平衡紊乱,连续治疗3 d后血糖控制可,11月7日转入肿瘤内科治疗。查空腹血清C肽 $0.06 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$,血淀粉酶、脂肪酶均正常,肝胆胰脾超声正常。11月8日查谷氨酸脱羧酶自身抗体(GADA)、锌转运蛋白8自身抗体(ZnT8A)、胰岛素自身抗体(IAA)均阴性。临床药师查阅文献后与医师讨论,建议修正诊断为:免疫相关性FT1DM,糖尿病酮症酸中毒,肺鳞癌综合治疗后。11月9日患者停用胰岛素静脉泵入,医师调整降糖方案为:门冬胰岛素注射液(早10 u、午8 u、晚8 u)ih tid,联合甘精胰岛素注射液(睡前10 u)ih qd;同时给予醋酸泼尼松片 $20 \text{ mg}, po, tid$ 。11月11日临床药师建议停用醋酸泼尼松片,医师采纳。11月24日患者HbA1c 7.3%,空腹血糖 $5.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,药师与医师共同讨论后,11月28日重新启动Nivo方案抗肿瘤($140 \text{ mg}, ivd, q2w$)。12月2日患者出院后坚持目前降糖药物方案控制血糖并继续Nivo治疗。12月12日,复查肺部MRI示:胸膜结节缩小,空腹血糖 $5.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,电解质未见异常,拟住院行第4周期纳武利尤单抗免疫治疗。

3 讨论

3.1 患者FT1DM的诊断依据

患者2019年10月28日行第2周期Nivo免疫治疗前,血糖正常,未诉多尿多饮或口渴。11月3

日入院诉“头晕、疲劳、多尿、烦渴”,血糖 $35.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,HbA1c 7.2%,血清C肽 $0.07 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。仅6 d即发展为高血糖伴酮症酸中毒,血清C肽低平,且HbA1c接近正常。根据《日本2012年糖尿病学会委员会关于暴发性 and 急性发作的1型糖尿病研究的报告:1型暴发性糖尿病的新诊断标准》^[2],其症状和检查指标符合FT1DM的诊断要点,具体为:①高血糖症状出现大约7 d内,很快发生糖尿病酮症或酮症酸中毒,尿酮体阳性;②首诊糖尿病时,血浆葡萄糖水平(非手指血) $\geq 16.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,且HbA1c $< 8.7\%$;③血C肽释放曲线低平甚至不可测出,或空腹血清C肽水平 $< 0.3 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。该患者FT1DM的诊断依据充分。

3.2 患者FT1DM的原因分析

FT1DM是1型糖尿病的亚型,临床少见,目前认为与患者遗传、生活方式、其他疾病、药物治疗等多种因素有关^[3]。该患者为老年男性,无糖尿病病史及糖尿病家族病史,体重指数为 $21.97 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。①患者因素:非肥胖体质,肿瘤治疗过程中营养支持依从性好,平日生活方式规律。11月8日查GADA、ZnT8A、IAA均阴性,提示该患者的FT1DM为新发,既往无胰岛素抵抗或胰岛自身免疫损伤。可以排除患者家族病史、生活因素等导致FT1DM的可能。②疾病影响:临床有报道妊娠状态^[4]、病毒所致超敏反应综合征^[5,6]、急性胰腺炎^[7]、自生免疫性疾病^[3]及肿瘤胰腺转移导致FT1DM的病例。该患者为男性,无自生免疫性疾病和柯萨奇病毒、埃可病毒、人类疱疹病毒-6等与FT1DM发病高度相关的病毒感染史。该患者以“头晕、疲劳、多尿、烦渴”入院,查血淀粉酶、脂肪酶均正常,肝胆胰脾超声正常。无腹痛、恶心、呕吐、发热,甚至休克症状,不支持急性胰腺炎、肿瘤胰腺转移所致FT1DM。基本排除疾病引起FT1DM的可能。③药物因素:该患者前期用药包括紫杉醇、顺铂、吉西他滨及Nivo。检索国内外文献病例,顺铂、吉西他滨有致血糖异常的文献报道,但无FT1DM相关文献报道,且患者FT1DM发生时间距离使用两种药物已超过3个月,因此与FT1DM的时间关联性不强。目前Nivo致FT1DM相关文献已有10余篇^[8-21]。2018年法国内分泌学会《免疫治疗相关内分泌不良反应指南》(以下简称“2018法国指南”)^[22]指出,免疫疗法致糖尿病的发病率为0.4%~0.9%,可观察到多尿,多饮,体重减轻或疲劳等典型的T1DM胰岛素缺乏症状,在最严重的糖尿病类型中,以FT1DM占大多数,临床表现与酮症酸

中毒有关,并可导致患者胰岛功能长期不可恢复。

根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》中的关联性评价标准^[23],判断该患者出现的 FT1DM 与 Nivo 的关联性为“很可能”。根据 2018 法国指南^[22],该患者 Nivo 致 FT1DM 酮症酸中毒免疫毒性评价为 4 级(威胁生命),为罕见的急危重症。

3.3 Nivo 致 FT1DM 的药物治疗

该患者 FT1DM 为临床急危重症,需给予紧急处理。2018 法国指南要求对免疫检查点抑制剂致 FT1DM 紧急启动多次胰岛素注射的一线治疗方案^[22],因此该患者急诊入院后给予小剂量胰岛素静脉持续泵入解救酮症酸中毒并成功。11 月 9 日患者转入肿瘤内科,将静脉胰岛素方案调整为门冬胰岛素注射液每日 3 次皮下注射,联合甘精胰岛素注射液 10 u(睡前)皮下注射,符合指南推荐。该患者调整降糖方案 15 d 后,HbA1c 7.3%,空腹血糖 5.7 mmol · L⁻¹,血糖控制可。

患者于 11 月 9 日加用醋酸泼尼松片 20 mg tid。根据美国国立综合癌症网络(NCCN)制定的免疫治疗相关毒性管理指南^[24],免疫相关性糖尿病酮症酸中毒的治疗中未提及糖皮质激素的联合使用。2018 法国指南^[22]亦指出,缺乏支持糖皮质激素降血糖功效的公开数据,不推荐糖皮质激素用于 Nivo 致 FT1DM 的降糖治疗。2019 年日本内分泌学会的临床指南《免疫检查点抑制剂引起的内分泌器官免疫相关不良事件的处理》(以下简称“2019 日本指南”)中,明确指出不推荐使用糖皮质激素治疗免疫相关性 T1DM,且糖皮质激素会升高血糖^[25]。根据上述资料,临床药师认为该患者未伴发其他免疫相关性不良事件,不存在使用糖皮质激素的适应证,11 月 11 日建议医师停用醋酸泼尼松,医师采纳建议,当日停用醋酸泼尼松片。

2018 法国指南^[22]提出,对于此类 FT1DM 暂无其他替代疗法,目前尚无公开数据表明停止免疫治疗药物可缓解糖尿病。由于诱发的糖尿病通常是永久性的,因此需在停止免疫治疗药物后,继续对该患者进行胰岛素治疗和随访。根据指南,临床药师推荐要将 HbA1c 维持在<8.0%作为长期目标,医师采纳药师建议。该患者院外坚持以“三短一长”的胰岛素治疗方案长期控制血糖。12 月 12 日复查空腹血糖 5.9 mmol · L⁻¹,电解质未见异常。该患者的降糖方案合理可行。

3.4 该患者 Nivo 方案可否重启?

该患者发生严重的 FT1DM,经过积极治疗,HbA1c 7.3%,空腹血糖 5.7 mmol · L⁻¹,血糖得到了有效控制,而 Nivo 免疫治疗刚刚进行两个周期,有必要继续治疗以控制肿瘤发展与能否重启 Nivo 是该患者的治疗矛盾并有待解决。NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南^[24]、2018 法国指南^[22]、2019 日本指南^[25]均指出,免疫相关性 T1DM 的发生,并不意味着免疫治疗方案将永久停用。临床实践证实在患者血糖控制良好情况下,评估患者免疫治疗可能获益则可重启 Nivo 方案。患者可以在开始胰岛素治疗和糖尿病的同时接受免疫治疗,严重情况下免疫治疗可延迟。此外,临床已有 14 例 Nivo 致 FT1DM 后重启 Nivo 治疗的报道^[8-21]。药师根据上述指南和文献,与医师讨论后认为该患者具有重启 Nivo 方案的指征,于 11 月 28 日重启 Nivo 治疗,同时继续原有降糖药物使用。12 月 12 日患者复查肺部 MRI 示局部肿瘤缓解,血糖未见异常。

4 结语

肿瘤免疫治疗药物相关性 FT1DM 为罕见的急危重症,合并酮症酸中毒可威胁生命,且一旦发生,长期胰岛素治疗的血糖管理以及能否继续免疫治疗都将是临床面临的棘手问题。本文介绍 1 例 Nivo 治疗肺鳞癌患者发生糖尿病酮症酸中毒的病例,临床药师通过查阅文献,结合患者相关检查治疗、既往史和药物治疗史等资料,分析认为是 Nivo 所致 FT1DM;治疗方面推荐医师停用糖皮质激素,并在患者血糖得到控制后帮助患者重启 Nivo 方案,最终获得成功。由此提示临床药师在参与 Nivo 免疫治疗患者的药学监护中,应密切监测 Nivo 可能出现的 FT1DM,必要时常规检测血糖,如发生 Nivo 致 FT1DM 应积极参与血糖控制并慎重评估重启 Nivo 方案,从而保证患者药物治疗的有效性和安全性。

参 考 文 献

- 1 U. S. FDA. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use Initial U. S. Approval; 2014 [EB/OL]. (2018-04-22) [2018-08-08] https://www.accessdata.fda.gov/drug-saffda_docs/label/2018/125554s581bl.pdf
- 2 Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012)[J]. J Diabetes Investig, 2012, 3(6): 536-539

- 3 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南(节选)[J]. 糖尿病天地(临床), 2013, 7(1):6-21
- 4 聂天鸿, 李洋, 孙静, 等. 以酮症酸中毒起病的妊娠相关性暴发性 1 型糖尿病:一例报道并文献复习[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(12):782-783
- 5 Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. Different contribution of class II HLA in fulminant and typical autoimmune type 1 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2005, 48(2):294-300
- 6 Chiou CC, Chung WH, Hung SI, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection[J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 54(2 Suppl):S14-17
- 7 袁琳, 李学良. 急性胰腺炎与新发糖尿病的关系[J]. 胃肠病学, 2015, 20(8):500-502
- 8 Araújo M, Ligeiro D, Costa L, et al. A case of fulminant Type 1 diabetes following anti-PD1 immunotherapy in a genetically susceptible patient [J]. Immunotherapy, 2017, 9(7):531-535
- 9 Ishikawa K, Shono-Saito T, Yamate T, et al. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab for malignant melanoma: analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms [J]. Eur J Dermatol, 2017, 27(2):184-185
- 10 Yamamoto N, Tsurutani Y, Katsuragawa S, et al. A patient with nivolumab related fulminant type 1 diabetes mellitus whose serum C-peptide level was preserved at the initial detection of hyperglycemia[J]. Intern Med, 2019, 58(19):2825-2830
- 11 Usui Y, Udagawa H, Matsumoto S, et al. Association of Serum Anti-GAD Antibody and HLA Haplotypes with Type 1 Diabetes Mellitus Triggered by Nivolumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(5):e41-e43
- 12 Gauci ML, Laly P, Vidal-Trecan T, et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review[J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(11):1399-1410
- 13 Matsuura N, Koh G, Konishi C, et al. Fulminant onset of insulin-dependent diabetes with positive anti-GAD antibody titers during treatment with nivolumab in a patient with NSCLC [J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(9):1417-1424
- 14 Teló, GH, Carvalhal GF, Cauduro CGS, et al. Fulminant type 1 diabetes caused by dual immune-checkpoint blockade in metastatic renal cell carcinoma[J]. Ann Oncol, 2017, 28(1):191-192
- 15 Munakata W, Ohashi K, Yamauchi N, et al. Fulminant type I diabetes mellitus associated with nivolumab in a patient with relapsed classical Hodgkin lymphoma[J]. Int J Hematol, 2017, 105(3):383-386
- 16 Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, et al. Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus with Anti-programmed Cell Death-1 Therapy[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(6):915-918
- 17 Miyoshi Y, Ogawa O, Oyama Y. Nivolumab, an Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody, Induces Fulminant Type 1 Diabetes[J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 239(2):155-158
- 18 Tzoulis P, Corbett RW, Ponnampalam S, et al. Nivolumab-induced fulminant diabetic ketoacidosis followed by thyroiditis[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2018, 2018:18-111
- 19 Yilmaz M. Nivolumab-induced type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse event [J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(1):236-239
- 20 Sakurai K, Niitsuma S, Sato R, et al. Painless Thyroiditis and Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus in a Patient Treated with an Immune Checkpoint Inhibitor, Nivolumab [J]. Tohoku J Exp Med, 2018, 244(1):33-40
- 21 Bastin M, Mosbah H, Carlier A, et al. Variability in clinical presentation of diabetes mellitus during anti-PD-1 immunotherapy[J]. Diabetes Metab, 2019(Epub ahead print) pii: S1262-3636(19)30065-5
- 22 Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy[J]. Endocr Relat Cancer, 2018, 26(2):G1-G18
- 23 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[M]. 北京:国家药品不良反应监测中心, 2016:9-10
- 24 Thompson JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy related toxicity[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(5S):594-596
- 25 Arima H, Iwama S, Inaba H, et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society[J]. Endocr J, 2019, 66(7):581-586

(2020-03-31 收稿 2020-07-03 修回)