

recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95

- 18 钱石静, 张岩, 祝德秋. 1例帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的病例分析与药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(8): 552-555

(2021-08-27 收稿 2022-01-10 修回)

卡瑞利珠单抗致严重 口腔黏膜炎 1例

张天花¹ 周香珍¹ 符馨尹¹ 何志惠² 付裕²

(海南医学院第一附属医院 1. 药学部;

2. 肿瘤内科 海口 570100)

关键词 卡瑞利珠单抗; 口腔黏膜炎; 药品不良反应; 病例报告

中图分类号: R979.1 文献标识码: B

文章编号: 1005-0698(2022)03-0213-03

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.013

1 病例资料

患者,男,49岁,身高150 cm,体重45 kg,体表面积1.37 m²;2020年1月诊断为食管鳞癌,经2周期紫杉醇270 mg d1+顺铂60 mg d1术前化疗后,于2020年5月行经左胸食管癌切除+胃-食管颈部吻合术。2020年6~8月行食管癌术后区域及淋巴结引流区域放疗,期间予多西他赛110 mg d1+奈达铂120 mg d1同步化疗1周期,因化疗时出现阵发性心房颤动,未行后续化疗。2020年10月复查CT示:纵隔和腹膜后多发肿大淋巴结,较前稍增大,考虑疾病进展。2020年11月~2021年2月予免疫治疗联合TP方案化疗:卡瑞利珠单抗(苏州圣迪亚生物医药,规格:200 mg/支,批号:202011007F)200 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd(1 h滴注完毕),d1;紫杉醇(白蛋白结合型)380 mg+0.9%氯化钠注射液80 ml,ivd(30 min滴注完毕),d1;顺铂105 mg+0.9%氯化钠注射液250 ml,ivd(1 h滴注完毕),d1;21 d为1周期,共4周期。2021年2月25日患者出现发热,最高体温38.4℃,血常规:WBC 0.93×10⁹·L⁻¹↓,N 0.47×10⁹·L⁻¹↓。考虑为化疗药物引起的粒细胞减少伴发热。给予升白细胞、抗感染等对症治疗后好转出院。此后分别于2021年3月21日、4月16日、5月14日继续治疗3周期,具体方案:卡瑞利珠单抗(苏州圣迪亚生物医药,规格:200 mg/支,批号:202103016F)200 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd(1 h滴注完毕),d1;紫杉醇(白蛋白结合型)300 mg+0.9%氯化

钠注射液60 ml,ivd(30 min滴注完毕),d1;顺铂90 mg+0.9%氯化钠注射液250 ml,ivd(1 h滴注完毕),d1。治疗过程顺利,未再出现粒细胞减少和发热,期间全面复查提示疾病稳定。患者在近两个月抗肿瘤治疗过程中曾短暂反复联用注射用泮托拉唑、参麦注射液、昂丹司琼注射液、痰热清注射液等药物。

2021年6月8日患者出现结膜充血,眼睛红肿,有白色分泌物;下唇、舌头、口腔黏膜及上腭红肿伴溃疡,有白色黏液样假膜附着入院,主诉疼痛明显,偶感乏力。实验室检查:WBC 9.45×10⁹·L⁻¹,N 8.56×10⁹·L⁻¹↑,超敏C反应蛋白(hs-CRP)159.66 mg·L⁻¹↑,降钙素原(PCT)0.19 ng·ml⁻¹。眼科会诊诊断为红眼症,给予左氧氟沙星滴眼液0.1 ml,滴双眼,qid;加替沙星眼用凝胶0.1 g,滴双眼,qn。口腔科会诊诊断为口腔黏膜炎(oral mucositis,OM),给予氯己定含漱液10 ml,含漱,tid;0.9%氯化钠注射液250 ml+硫酸庆大霉素注射液32万u+盐酸利多卡因注射液0.2 g,含漱(每次10 ml),qid;复合维生素B片1片,po,qd。

6月11日患者结膜充血,眼睛仍红肿,白色分泌物较前增多,上下唇、舌头、口腔黏膜及上腭红肿伴溃疡,溃疡较前增多,部分溃疡融合伴出血,有白色黏液样假膜附着,疼痛加剧,无法进食。实验室检查:PT 14.9 s↑,INR 1.31↑,纤维蛋白原(Fbg)5.08 g·L⁻¹↑,纤维蛋白(原)降解产物(FDP)7.3 μg·ml⁻¹↑,D-二聚体1.85 mg·L⁻¹↑;WBC 5.61×10⁹·L⁻¹,N 4.24×10⁹·L⁻¹,Hb 66 g·L⁻¹↓,hs-CRP 193.99 mg·L⁻¹↑,PCT 0.29 ng·ml⁻¹。口腔黏液涂片见革兰阴性杆菌,细菌、真菌培养见真菌优势生长。患者既往治疗过程中无食物、药物过敏史,无皮疹,无口腔黏膜及眼结膜损伤。药学部会诊考虑患者OM及红眼症为药物不良反应所致,很可能与卡瑞利珠单抗有关,建议停用卡瑞利珠单抗。医师同意临床药师意见停用卡瑞利珠单抗。6月11日停用左氧氟沙星滴眼液及加替沙星眼用凝胶,换用妥布霉素地塞米松滴眼液0.1 ml,滴双眼,q6h。实验室检查示N、hs-CRP等指标升高,凝血功能异常,口腔黏液涂片见革兰阴性杆菌,细菌真菌培养见真菌优势生长,不排除OM合并细菌及真菌感染。建议取口腔黏膜组织活检但患者拒绝。医师与药师讨论后,将治疗方案调整为:氯己定含漱液10 ml,含漱,tid;地塞米松磷酸钠注射液5 mg+5%碳酸氢钠溶液250 ml+0.9%氯化钠注射液250 ml,漱口(每次10 ml),tid;0.9%氯化钠注射液250 ml+制霉菌素片500万u,含漱(每次10 ml),tid;甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,ivd,qd;头孢地尼胶囊0.2 g,po,qd;羟考酮缓释片加强止痛及肠外营养等支持治疗。6月21日患者症状明显好转,实验室检查:PT 13.5 s↑,INR 1.18↑,APTT 28.9 s,Fbg 5.22 g·L⁻¹↑,抗凝血酶原活性(AT-III)78.2%;WBC 11.08×10⁹·L⁻¹↑,N 9.73×10⁹·L⁻¹↑,Hb 81 g·L⁻¹↓,hs-CRP 25.54 mg·L⁻¹↑,PCT 0.04 ng·ml⁻¹。查体可见患者眼结膜症状消失,已

无分泌物;上下唇结痂并基本脱落,舌头、口腔及上腭黏膜损伤基本痊愈。予办理出院,出院带药:甲泼尼龙片 20 mg,po,qd。4 周后随访,甲泼尼龙片已完成减量并停用,OM 痊愈,口唇黏膜完好无损。后续随访得知,患者继续使用紫杉醇(白蛋白结合型)300 mg d1+顺铂 90 mg d1 化疗 2 周期,未再使用卡瑞利珠单抗,治疗过程顺利,未再出现 OM,此后患者因肿瘤疾病进展拒绝继续化疗。

2 讨论

2.1 药品不良反应关联性评价

根据《药品不良反应术语指南》^[1]对该病例 OM 与可疑药物的关联性分析评价如下:①患者在第 7 周期(6 个月)使用卡瑞利珠单抗后出现 OM,符合时间相关性;②OM 在卡瑞利珠单抗说明书及相关文献资料中均有报道^[2-5],符合该药已知不良反应类型;③患者停用卡瑞利珠单抗,经局部和全身治疗后好转出院;④患者未再次使用卡瑞利珠单抗,其后未再出现 OM;⑤OM 与食管癌疾病本身进展有明显差异。患者在既往治疗过程中曾反复多次联用注射用泮托拉唑、参麦注射液、昂丹司琼注射液、痰热清注射液等药物,但以上药物均无致 OM 的报道。紫杉醇(白蛋白结合型)说明书及文献虽有口腔炎相关不良反应报道^[6],但患者既往使用紫杉醇、多西他赛和顺铂化疗均未出现过 OM,且患者此次 OM 好转后再次使用紫杉醇(白蛋白结合型)+顺铂化疗 2 周期,未再出现不良反应,故可排除紫杉醇(白蛋白结合型)和顺铂的可能。

综上所述,临床药师判断该患者 OM 与卡瑞利珠单抗很可能有关,与紫杉醇(白蛋白结合型)、顺铂、注射用泮托拉唑、参麦注射液、昂丹司琼注射液、痰热清注射液等并用药品可能无关。

2.2 卡瑞利珠单抗引起 OM 的发生机制

OM 是肿瘤患者接受放射治疗、抗肿瘤药物治疗或造血干细胞移植治疗过程中常见的并发症,严重者会影响患者生活质量^[7]。卡瑞利珠单抗是一种人源化 IgG4κ 型抗程序性死亡受体 1(PD-1)单克隆抗体,主要通过 PD-1 结合阻断 PD-1/程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)通路,从而激活 T 细胞并产生持续的抗肿瘤效应^[8],于 2019 年 5 月 29 日被国家药品监督管理局批准上市,其主要不良反应是免疫相关性,最常见的是反应性毛细血管增生症,通常出现最早的是皮肤毒性和胃肠道毒性,OM 罕见^[9]。免疫治疗相关性 OM 病变表现常较弥散、范围较大且界限不清,覆盖有由纤维蛋白、改变的白细胞和上皮碎片组成的假膜,往往合并真菌感染^[10],通常在免疫治疗 1~6 个月内发生,甚至可以在治疗终止后出现,有迟发性^[11],其发生机制至今尚未完全清楚,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^[3]。

2.3 OM 的治疗原则及注意事项

按世界卫生组织(WHO)口腔毒性量表分级标准^[12],OM 可分为 1 级:疼痛±红斑;2 级:红斑、溃疡、能进食固体;3

级:溃疡,只能进食流质;4 级:无法进食。2021 年 6 月 11 日患者上下唇、舌头、口腔黏膜及上腭红肿溃疡,溃疡部分融合伴出血,有白色黏液样假膜附着,疼痛明显,无法进食,依据 WHO 口腔毒性分级标准该患者为 OM 4 级。根据中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗相关毒性管理指南^[11]及抗肿瘤治疗引起急性 OM 的诊断和防治专家共识^[13],临床处理原则包括局部和全身治疗,主要有控制口腔疼痛,覆盖溃疡面,使溃疡尽早愈合;保持口腔清洁,减少多重感染;防止 OM 加重;治疗 OM 引起的溃疡出血、营养不良及电解质紊乱等并发症。对 4 级免疫相关性者可予静脉用甲泼尼龙 1~2 mg·(kg·d)⁻¹,症状改善后于 1~2 个月内将甲泼尼龙减量至停药,并全面评估决定是否需要暂停相关抗肿瘤治疗药物或调整治疗方案。临床药师和医生讨论风险和获益后建议该患者永久停用卡瑞利珠单抗,局部治疗上分别予氯己定含漱液含漱,地塞米松磷酸钠注射液+5%碳酸氢钠溶液 250 ml 稀释含漱,制霉菌素片 500 万 u+0.9%氯化钠注射液含漱;同时予甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg,ivd,qd;头孢地尼胶囊抗感染、羟考酮止痛及肠外营养等支持治疗,10 d 后患者 OM 症状好转,毒性降至<1 级,6 月 21 日办理出院。

卡瑞利珠单抗上市时间短,医护人员认识和处理其毒性反应的经验仍有不足。本文报道 1 例卡瑞利珠单抗引起的严重 OM,具有迟发性,虽不危及生命,但严重影响患者的生活质量,并导致了治疗中止。该患者抗肿瘤治疗时间长、联用药物多,临床药师通过发挥自身专业知识,对药物不良反应进行鉴别,为临床诊疗提出药学建议,希望通过该病例可以提高医务人员对免疫相关性 OM 不良反应的识别和处置能力,为临床诊疗提供参考。

参 考 文 献

- 1 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[Z]. 2016;9-85
- 2 黄灿,齐腊梅,李多慧,等. 73 例临床应用卡瑞利珠单抗的安全性回顾分析[J/OL]. 中国药物警戒; 1-11 [2021-10-21]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.R.20210723.1605006.html>
- 3 Yoon SY, Han JJ, Baek SK, et al. Pembrolizumab-induced severe oral mucositis in a patient with squamous cell carcinoma of the lung: a case study[J]. Lung Cancer, 2020, 147: 21-25
- 4 Acero Brand FZ, Suter N, Adam JP, et al. Severe immune mucositis and esophagitis in metastatic squamous carcinoma of the larynx associated with pembrolizumab[J]. Immunother Cancer, 2018, 6(1): 22
- 5 Lederhandler MH, Ho A, Brinster N, et al. Oral mucositis: A rare adverse event of pembrolizumab[J]. Drugs Dermatol, 2018, 17(7): 807-809
- 6 王郁薇,蒙龙,刘箫. 基于美国 FDA 不良事件数据库的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)不良反应信号挖掘[J]. 中

国药房,2021,32(3):328-333

7 马婷婷,吴琼,欧阳静,等.中国癌症症状管理实践指南——口腔黏膜炎[J].护士进修杂志,2020,35(20):1871-1878

8 Mo H,Huang J,Xu J,et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours; a dose-escalation, phase 1 study[J]. Br J Cancer,2018,119(5):538-545

9 Postow MA,Sidlow R,Hellmann MD,et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. N Eng J Med,2018,378(2):158-168

10 Vigarios E,Epstein JB,Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors [J]. Support Care Cancer,2017,25(5):1713-1739

11 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2019版[M].北京:人民卫生出版社,2019:91-93

12 王艳.抗癌治疗致口腔黏膜炎预防和处理的循证证据[J].护理学杂志,2012,27(10):88-90

13 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会,中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专家委员会.抗肿瘤治疗引起急性口腔黏膜炎的诊断和防治专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2021,26(5):449-459

(2021-10-29 收稿 2022-01-11 修回)

双氯芬酸钠缓释胶囊致 喉头水肿、皮疹 1 例

周凯琴 王立芳 张云琛

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院/
厦门大学附属东南医院药剂科 福建漳州 363000)

关键词 双氯芬酸钠;布洛芬;喉头水肿;皮疹;药品不良反应

中图分类号:R971⁺.1 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2022)03-0215-002

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.014

1 临床资料

患者,女,82岁,因“胸闷、呼吸困难进行性加重”于2021年1月31日00:12急诊入院。患者1月28日不慎摔倒致

腰部疼痛明显,2 d后疼痛未缓解,自行服用双氯芬酸钠缓释胶囊(南京易亨制药有限公司,规格:50 mg/粒,批号:2006902)50 mg,6 h后出现胸闷、呼吸困难,腹部皮疹、瘙痒。患者既往风湿性关节炎病史10余年,平素自行口服布洛芬缓释胶囊(厂家和批号不详),近期有腹痛不适症状,改用双氯芬酸钠缓释胶囊。患者否认食物、药物过敏史。

入院体检:T 36.8℃,R 15次/min,P 85次/min,BP 148/77 mmHg;神志清楚,胸闷、呼吸困难;腹部散在淡红色皮疹,局部有抓痕,余无明显皮疹;咽部、口唇及舌质肿胀明显,吞咽困难。无头晕、头痛、恶心、呕吐,无胸痛、腹痛等症状。余查体无明显异常。血常规:WBC 10.65×10⁹·L⁻¹,N 8.05×10⁹·L⁻¹,E 0.09×10⁹·L⁻¹;凝血因子五项、电解质、日间感染免疫四项未见异常。入院诊断:①急性喉头水肿、皮疹;②风湿性关节炎。给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml,ivd, qd 抗炎抗过敏;葡萄糖酸钙注射液 20 ml+5%葡萄糖注射液 20 ml 静脉泵入(临时两剂);维生素 C 注射液 2 g+维生素 B₆ 注射液 200 mg+5%葡萄糖注射液 500 ml,ivd, qd 稳定血管通透性;布地奈德吸入用混悬液 2 ml,雾化吸入, bid 减轻血管外水肿;地氯雷他定片 5 mg, po, qd 拮抗组胺释放等对症治疗。治疗 8 h 后,患者呼吸困难症状缓解,胸闷症状明显好转。入院第 3 天,患者口唇及舌质肿胀明显消退,喉头水肿消失,腹部皮疹消退,予出院。1 个月后电话随访,患者未再次使用可疑药物,不良反应也未再出现。

2 讨论

患者既往未发生过喉头水肿、皮疹等症状,入院前服用双氯芬酸钠缓释胶囊 1 粒(50 mg),为首次服用此药,期间未服用其他药物。可排除药物用法用量不当、其他合并药物及药物相互作用的影响。患者饮食、活动无异常;无相关疾病进展导致喉头水肿与皮疹。停用可疑药物,入院治疗后过敏症状明显好转;后续未再次使用该药,上述不良反应也未再出现。综合上述信息,该例患者喉头水肿与皮疹的发生与双氯芬酸钠缓释胶囊的使用有合理的时间关系。根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应关联性评价标准^[1],评价该不良反应与双氯芬酸钠缓释胶囊的关联性为“很可能”。

喉头水肿系血管源性水肿,其中过敏性喉头水肿属 I 型变态反应,主要集中在以会厌为主的声门上区,喉部松弛处的黏膜下出现大量组织液浸润,伴随呼吸困难、胸闷、心率加快等症状,抢救不及时极易导致死亡。常见的致病因素有药物、食物、动物蜇伤、吸入物、气管插管等,以药源性喉头水肿为主。慢性鼻窦炎、支气管哮喘、高血压、冠心病等基础疾病患者在用药过程中更容易出现喉头水肿^[2]。本例患者无以上疾病,服用布洛芬(丙酸衍生物)无明显不良反应,服用双氯芬酸钠(乙酸衍生物)后则出现喉头水肿、皮疹。根据非甾体抗炎药(NSAIDs)超敏反应发病机制与临床表现分型^[3]推测,上述