

## · 临床药师与用药监护 ·

## 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

钱石静<sup>1</sup> 张岩<sup>2</sup> 祝德秋<sup>1</sup>

(上海市同济医院 1. 药剂科; 2. 肿瘤科 上海 200065)

**摘要** 临床药师参与 1 例帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的药学服务实践, 在收集患者病史的基础上, 与临床医生配合, 查阅文献, 为医生提供有关帕博利珠单抗所致甲状腺功能减退的治疗原则, 对患者左甲状腺素片治疗的剂量进行分析和调整。临床药师利用自身的药学知识, 进行用药监护, 提升了患者的用药安全性。

**关键词** 帕博利珠单抗; 甲状腺功能减退; 临床药师; 药学监护

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1005-0698(2021)08-0552-04

DOI: 10. 19960/j. cnki. issn1005-0698. 2021. 08. 011

**Case Analysis and Pharmaceutical Care of a Case of Pembrolizumab-induced Hypothyroidism**Qian Shijing<sup>1</sup>, Zhang Yan<sup>2</sup>, Zhu Deqiu<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Oncology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China

**ABSTRACT** Clinical pharmacist participated in the practice of pharmaceutical care for a case of hypothyroidism caused by pembrolizumab. On the basis of collecting the patient's medical history, clinical pharmacists cooperate with doctors, consult literature, provide doctors with treatment principles for hypothyroidism caused by pembrolizumab, and analyze and adjust the dosage of patients with levothyroxine tablets. Pharmacists use their own knowledge of pharmacy to monitor medications and improve the safety of medications for patients.

**KEY WORDS** Pembrolizumab; Hypothyroidism; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

帕博利珠单抗为一种免疫检查点抑制药 (immune check-point inhibitors, ICIs), 可激活免疫系统, 使肿瘤细胞被免疫系统识别并破坏, 从而显著改善晚期恶性肿瘤患者的预后<sup>[1]</sup>。该药通过增强 T 细胞的活性来特异性识别和杀伤肿瘤细胞, 由于肿瘤细胞与机体的免疫细胞具有相同的抗原, ICIs 在杀伤肿瘤细胞的同时会攻击自身免疫系统, 从而导致免疫相关不良反应<sup>[2]</sup>。ICIs 导致内分泌系统不良反应中最常见的为垂体炎和甲状腺功能异常<sup>[3]</sup>。本文报道 1 例帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的病例, 临床药师及时发现并分辨帕博利珠单抗所致不良反应, 协助医生进行诊治并实施药学监护。

**1 病例资料**

患者女, 69 岁, 身高 165 cm, 体重 60 kg, 体表面积 1.68 m<sup>2</sup>。患者 13 年前外院行“右乳癌改良根治术”, 病理“浸润性导管癌, 雌激素受体 (estrogen re-

ceptor, ER) -, 孕激素受体 (progesterone receptor, PR) -, C-erbB+”, 反复胸闷气急 8 个月。先后行 TEC 方案 (多西他赛+表柔比星+环磷酰胺) 化疗 6 周期, 紫杉醇+吉西他滨化疗 6 周期, 卡培他滨片治疗 3 周期, 多西他赛+环磷酰胺化疗 3 周期, 吉西他滨+顺铂方案化疗 6 周期, 胸腔化疗 (表柔比星、顺铂+五型腺病毒、香菇多糖) 等治疗, 胸闷一度好转。1 个月前予帕博利珠单抗免疫治疗 1 疗程, 目前胸水引流中。2020 年 4 月 15 日为进一步治疗收入肿瘤科。

入院体检: T 36.6°C, P 88 次/min, R 22 次/min, BP 135/80 mmHg; 神志清楚, 消瘦贫血貌; 精神状态较差; 甲状腺无肿大; 双肺呼吸音低下; 左乳皮肤多发肿块, 质硬, 固定; 双侧胸壁广泛结节, 结痂; 右侧胸腔引流通畅; 双下肢水肿。自发病以来, 患者精神状态较差, 食欲食量较差, 睡眠情况一般, 体重无明显变化, 大小便正常。体力活动状态 (perform-

基金项目: 上海市临床药学重点专科建设项目 (编号: WSJ1816)

通信作者: 祝德秋 Tel: (021) 66111216 E-mail: zdq\_0726@163.com

ance status, PS) 评分 2 分。患者患桥本甲状腺炎 20 年, 目前服用左甲状腺素片 12.5  $\mu\text{g}$ , po, qd。其他无殊; 有高血压病史 5 年, 既往血压最高 210/100 mmHg, 目前口服氨氯地平片 5 mg, po, qd, 血压控制在 130~140/80~90 mmHg。此外患者平时自行服用维生素 D 碳酸钙片补钙。入院诊断: ①右乳恶性肿瘤术后复发, 浸润性导管癌, rTxNxM1, IV 期(肝、肺、胸腔), PS2; ②高血压病 3 级, 很高危; ③桥本甲状腺炎。

## 2 主要治疗经过

入院后行血常规、肝肾功能等检查, 为第 2 疗程免疫治疗排除禁忌。入院第 3 天结果回报: 血常规: WBC  $2.19 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , N  $1.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , Hb  $107 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , Plt  $283 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。生化: 白蛋白(Alb)  $28.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , ALT  $6 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $21 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , SCr  $105 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。肿瘤指标: CA12-5  $> 5000 \uparrow$ , CA15-3  $> 300 \uparrow$ , 癌胚抗原(CEA)  $286.6 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。甲状腺功能: 血清游离甲状腺素( $\text{FT}_4$ )  $15.97 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 血清促甲状腺素(TSH)  $5.29 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ , 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)  $68.2 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1} \uparrow$ , 甲状腺球蛋白抗体(TgAb)  $21.6 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。予重组人粒细胞集落刺激因子注射液 75  $\mu\text{g}$  ih 升白细胞治疗。入院第 4 天, 血常规: WBC  $8.19 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , N  $5.8 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , Hb  $105 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , Plt  $277 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。行帕博利珠单抗 200 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml ivd 免疫治疗。入院第 5 天, 患者无不适主诉。予出院。

2020 年 5 月 13 日患者为行下一疗程免疫治疗再次入院, 诉乏力纳差较前加重。体检: T  $36.8^\circ\text{C}$ , P 90 次/min, R 22 次/min, BP 140/80 mmHg; 双下肢水肿加重。余较前无殊。行血常规、肝肾功能等常规检查, 因患者既往存在甲状腺疾病, 临床药师建议检查甲状腺功能。次日结果回报: 血常规: WBC  $4.69 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , N  $3.7 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , Hb  $97 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , Plt  $206 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。生化: Alb  $27.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , ALT  $5 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $26 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , SCr  $123 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ , B 型尿钠肽前体(PRO-BNP)  $88 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。甲状腺功能:  $\text{FT}_4$   $7.79 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ , TSH  $15.90 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ , TPOAb  $301.5 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1} \uparrow$ , TgAb  $108.4 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1} \uparrow$ 。对患者水肿、乏力加重的原因进行分析, 初步排除白蛋白降低、肾功能不全、心衰导致的水肿。患者有桥本甲状腺炎病史已达 20 年, 虽规律服用左甲状腺素片, 但考虑帕博利珠单抗使用至今约 2 个月, 以及患者的症状(双下肢水肿、体力变差)和甲状腺功能指标异常为近 1 周

出现的情况, 考虑为甲状腺功能减退所致。结合用药史, 推测为帕博利珠单抗导致的免疫性甲状腺功能减退(以下简称“甲减”)。药师建议暂停使用帕博利珠单抗, 增加左甲状腺素片用量至 50  $\mu\text{g}$ , po, qd, 医生采纳。药师对患者进行用药教育, 指导患者按时服药。治疗 8 d 后, 患者乏力纳差好转, 双下肢水肿减轻。甲状腺功能:  $\text{FT}_4$   $11.69 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , TSH  $10.26 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。建议患者继续使用此剂量。予出院, 2020 年 6 月 20 日门诊复查甲状腺功能:  $\text{FT}_4$   $13.11 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , TSH  $5.13 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ 。患者未再继续接受免疫治疗。

## 3 用药分析与药学监护

### 3.1 ICI 导致甲减的诊断和治疗

Barroso-Sousa 等<sup>[4]</sup>对 28 项研究进行 Meta 分析, 7 551 例使用 ICI 的患者中有 472 例出现了甲减。甲减总发生率估计为 6.6% [95% CI (5.5%, 7.8%)]。Zhai 等<sup>[5]</sup>在美国食品药品监督管理局不良事件报告系统中收集到 6 260 条与 ICI 治疗后不良反应相关记录, 其中甲减相关的不良反应 885 条 (14.14%) 占比最高。

Barroso-Sousa 等<sup>[4]</sup>同时指出, 与 ICI 致甲减存在相关性的因素为药品种类, 致甲减风险从高到低为免疫联合治疗、程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抑制药、程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 抑制药、伊匹单抗, 范围从使用伊匹单抗的 3.8% 到联合治疗的 13.2% ( $P < 0.001$ ); 不同 PD-1 抑制药品种或不同剂量帕博利珠单抗比较, 甲减发生率差异无统计学意义; 肿瘤类型与甲减发生率无显著相关。Danlos 等<sup>[6]</sup>进行的 REISAMIC 研究显示, 44.4% 的自身免疫疾病患者在治疗中发生免疫相关性不良反应 (immune-related adverse events, irAE), 而无自身免疫疾病的患者发生 irAE 的比例为 29%, 因此推断自身免疫疾病患者更易出现 irAE。

参考《管理与免疫检查点抑制剂相关的毒性: 癌症免疫疗法协会 (SITC) 毒性管理工作组的共识性建议》<sup>[7]</sup>中 ICI 所致甲减的分级, 该患者症状严重(出现水肿、乏力加重), 日常生活活动中自我照顾能力出现限制, 有住院指征, 评估为 3 级。对于 irAE  $\geq 3$  级的患者, 应首先暂停 ICI; 直至症状改善至 2 级或 2 级以下。同时应开始标准甲状腺替代治疗, 对于年轻和全身状况好的患者, 初始剂量可使用左甲状腺素全剂量 ( $1.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 但对合并心血

管疾病的老年患者,起始剂量应减少 25~50  $\mu\text{g}$ 。该患者为 69 岁老年女性,平素服用左甲状腺素片 12.5  $\mu\text{g}$ ,*po*,*qd*,因此临床药师建议左甲状腺素片剂量调整为 50  $\mu\text{g}$ ,*po*,*qd*。同时,告知患者 6~8 周后复查 TSH 和 FT<sub>4</sub>,并相应地调整甲状腺激素剂量。

根据《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管理:日本内分泌学会的临床指南》<sup>[8]</sup>,目前尚不清楚甲状腺功能是否可以恢复,此外高剂量糖皮质激素治疗甲状腺功能不全的效果也不清楚。因此甲减治疗中未予糖皮质激素治疗。

### 3.2 自身免疫疾病患者出现内分泌 irAE 的后续治疗

España 等<sup>[9]</sup>观察发现,188 例患者中,38 例(18.1%)患者发生内分泌免疫相关性不良事件[*endocrine immune-related adverse events*, (E)irAE],其中甲减 60.5%,甲状腺功能亢进 21.1%,垂体疾病 15.8%,1 型糖尿病 2.6%。(E)irAE 主要由纳武利尤单抗(41.2%),纳武利尤单抗联用伊匹单抗(26.5%)所致,一般在 4.2 个疗程(中位数)后出现。65.8%的患者需要特殊治疗。与发生(E)irAE 的患者相比,未发生(E)irAE 的患者的无进展生存期(PFS)和总体生存期(OS)差异均有统计学意义[PFS:56.7(NC, NC)个月与 27.7(14.3, 41.3)个月,  $P = 0.008$ ; OS: NC(NC, NC) vs. 31.4(20.7, 42.1)个月,  $P = 0.001$ ],其中,NC 代表无法计算(not calculable),因为出现(E)irAE 的患者的 OS 和 PFS 较长,截止发表时仍未能得出结果。可见(E)irAE 发生与更高生存的可能性相关。

Danlos 等<sup>[10]</sup>在 REISAMIC 研究中确定了 45 例具有 53 种自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)的患者,20 例患者(44.4%)表现出至少一种 irAE:其中 11 例患者与先前存在的 AID 相关。20 例 irAE 患者中有 15 例维持 PD-1 抗体治疗。AID 患者(中位数:5.4 个月)的无 IrAE 生存时间明显短于 AID 患者(中位数:13 个月,  $P = 2.1 \times 10^{-4}$ )。AID 组和无 AID 组在总生存时间和客观缓解率方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

《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管理:日本内分泌学会的临床指南》<sup>[8]</sup>指出,ICIs 导致甲状腺功能减退患者应停止使用 ICIs,直至全身情况通过治疗稳定。该患者出现 3 级内分泌 irAE,经过治疗后甲状腺功能恢复正常,多篇文献结果都指向较好的治疗反应和较高的生存可能。但考虑患者高龄,合并桥本甲状腺炎,免

疫治疗引起的甲减严重影响患者生活质量,结合患者自身治疗意愿,未再予 ICIs 治疗。

### 3.3 用药监护

左甲状腺素片与内源性甲状腺素一样,在外周器官中转化为甲状腺素(T<sub>3</sub>),然后与 T<sub>3</sub> 受体结合发挥激素调解作用。该患者因桥本甲状腺炎 20 年,长期服用左甲状腺素片 12.5  $\mu\text{g}$ ,*po*,*qd* 晨起服用。该患者目前除左甲状腺素片外同时还服用氨氯地平片控制血压,维生素 D 碳酸钙片补钙。氨氯地平片与左甲状腺素片无相互作用,可同时服用。左甲状腺素片用药期间需注意与特定食物的间隔,如与维生素、滋补品宜间隔 1 h 以上;与含铁、钙食物宜间隔 2 h 以上;与奶、豆类食品宜间隔 4 h 以上。因此建议患者维生素 D 碳酸钙片与左甲状腺素片间隔 1 h 后服用。

## 4 小结

患者出现难以鉴别的不良反应时,药师可结合对药物的了解进行正确鉴别。本案例中,患者有 ICIs 对甲状腺的影响为平衡态的破坏,可能表现为甲亢或甲减,怀疑患者甲状腺功能异常时应及时行甲状腺功能检查。药师在协助医生明确不良反应的诊断后,结合患者情况调整左甲状腺素片的服用剂量,对患者进行用药教育,充分发挥自身专业优势,为治疗团队保驾护航。

## 参 考 文 献

- 1 陈莉群. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020,47(17):906-911
- 2 岳艳,江彤. 免疫检查点抑制剂相关甲状腺功能异常的研究进展[J]. 山东医药, 2021,61(1):102-105
- 3 段炼,王林杰,斯晓燕等. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019,22(10):649-652
- 4 Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(2): 173-182
- 5 Zhai YH, Ye XF, Hu FY, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: A real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 286-297
- 6 Danlos FX, Voisin AL, Dyeve V, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease

[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 91: 21-29

7 Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95

8 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

9 España S, Pérez Montes de Oca A, et al. Endocrine adverse events related to immune-oncology agents: retrospective experience of a single institution[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(1): 103-110

10 Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 91: 21-29

(2021-02-02 收稿 2021-06-07 修回)

(上接第 515 页)

6 杨楹, 程小菁, 王文萍, 等. MECT 治疗不同精神障碍患者所需刺激累计电量的差异及影响因素研究[J]. *精神医学杂志*, 2018, 31(4): 283-285

7 冉胜兰, 邱康雨. 重复经颅磁刺激联合奥氮平治疗难治性精神分裂症患者的临床疗效[J]. *成都医学院学报*, 2020, 15(2): 256-259

8 刘少华, 朱琳, 刘旺林, 等. 草酸艾司西酞普兰片合并利培酮治疗精神分裂症阴性症状对照研究[J]. *江西医药*, 2020, 55(12): 1787-1789

9 林春燕, 陈川柏, 周红蕊. 精神分裂症患者血清 5-HT、MT、TSH 水平的变化及临床意义[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(3): 244-247

10 段元东, 张京学, 韩成有, 等. 阿立哌唑联合艾司西酞普兰对首发精神分裂症患者认知功能及社会功能的疗效[J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45(4): 608-610

11 Freitas R, Santos BD, Altamura C, et al. Can the Positive and Negative Syndrome scale (PANSS) differentiate treatment-resistant from non-treatment-resistant schizophrenia? A factor analytic investigation based on data from the pattern cohort study[J]. *Psychiatry research*, 2019, 276(1): 210-217

12 DiSantostefano J. International classification of diseases 10th revision (ICD-10)[J]. *J Nurse Pract*, 2009, 5(1): 56-57

13 Tsatali M, Fotiadou F, Giaglis G, et al. The repeatable battery for the assessment of the neuropsychological status (RBANS): a diagnostic validity study in Greek elderly[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31(9): 1305-1312

14 张明园. 副反应量表 (TESS)[J]. *上海精神医学*, 1984, 4(2): 77-80

15 Lorenzo P, Giulia L, Clara P, et al. Negative symptom configuration in first episode schizophrenia: findings from the “Parma Early Psychosis” program[J]. *Nord J Psychiatry*, 2020, 74(4): 251-258

16 王长虹, 吕路线, 姚丰菊, 等. 河南省精神障碍流行病学

调查精神分裂症流行情况分析[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(1): 23-28

17 王帅, 王彦松. 无抽搐电休克治疗中肌肉松弛药及肌肉松弛拮抗药使用的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(13): 2661-2665, 2671

18 王志民, 王帅, 齐向东, 等. 无抽搐电休克 (MECT) 联合氨磺必利治疗精神分裂症阴性症状的疗效及不良反应[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(1): 117-119, 126

19 张岩滨. 哌罗匹隆联合艾司西酞普兰治疗阴性症状为主的精神分裂症临床观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(8): 867-869

20 张群, 王小军, 杜姝雯. 艾司西酞普兰治疗急性期精神分裂症伴抑郁患者的效果及对疾病相关血液指标的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(2): 223-225

21 Peter F, Florian R, Bernhard B, et al. Association between altered hippocampal oligodendrocyte number and neuronal circuit structures in schizophrenia: a postmortem analysis[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 270(4): 413-424

22 Cai HQ, Catts VS, Webster MJ, et al. Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(4): 761-775

23 金玲. 艾司西酞普兰与氟西汀对抑郁症患者疗效及血清脑源性神经营养因子、炎性反应因子的影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2019, 19(7): 692-696

24 Margherita B, Giulia A, Mariachiarra B, et al. The influence of premorbid adjustment and autistic traits on social cognitive dysfunction in schizophrenia[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2020, 26(3): 276-285

25 陈春棉, 姜德国, 陈策, 等. 格拉斯哥抗精神病药副反应评定量表中文版信效度分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(1): 79-83

(2021-02-09 收稿 2021-06-05 修回)