

临床药师参与1例卡瑞利珠单抗致免疫性心肌炎病例分析

倪晨旭¹ 张岩² 祝德秋³ 钱石静³

(1. 同济大学附属第十人民医院药学部 上海 200072; 2. 同济大学附属同济医院肿瘤内科;
3. 同济大学附属同济医院药学部)

摘要 本文报道1例肝癌患者行程序性细胞死亡蛋白-1抑制剂卡瑞利珠单抗治疗后出现免疫性心肌炎的病例。临床药师对不良反应进行分析判断,提出诊疗建议,并给予药学监护。通过及时给予患者大剂量激素冲击治疗,改善心肌代谢等对症治疗后,患者症状逐渐改善,心肌酶谱等指标基本恢复正常,遂予激素逐步减量。临床药师参与肿瘤免疫治疗药物药学监护,有利于保障肿瘤患者用药安全,提高临床药物治疗水平。

关键词 程序性细胞死亡蛋白-1抑制剂;卡瑞利珠单抗;免疫性心肌炎;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(2022)04-0237-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.04.004

Clinical Pharmacist's Experience in the Treatment of a Case of Immune Myocarditis Caused by Camrelizumab

Ni Chenxu¹, Zhang Yan², Zhu Deqiu³, Qian Shijing³

1. Department of Pharmacy, Shanghai tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China; 2. Department of Oncology, Tongji Hospital of Tongji University; 3. Department of Pharmacy, Tongji Hospital of Tongji University

ABSTRACT This paper reports a case of immune-myocarditis in a patient with hepatocellular carcinoma after the treatment of PD-1 inhibitor camrelizumab. A clinical pharmacist analyzed and judged the adverse reactions of the patient, gave advises of diagnosis and treatment, and gave pharmaceutical care. After timely high-dose hormone therapy plus symptomatic treatment, such as the improvement of myocardial metabolism, the symptoms of the patient gradually improved. The patient's myocardial enzymes and other indicators basically returned to normal, so the hormone therapy was gradually reduced. The participation of the clinical pharmacist in the pharmaceutical care of tumor immunotherapeutic drugs is conducive to ensuring the drug safety of tumor patients and improving the therapeutic level of clinical treatment.

KEY WORDS Programmed death-1 inhibitor; Camrelizumab; Autoimmune myocarditis; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

免疫治疗作为一种创新的癌症治疗方式已显示了巨大的优势和潜力,其中免疫检查点抑制剂是目前应用最广泛的肿瘤免疫疗法^[1]。卡瑞利珠单抗是我国自主原研的程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂,可通过封闭T淋巴细胞的PD-1,阻断其与表面配体程序性死亡配体1(PD-L1)结合,解除肿瘤细胞对免疫细胞的免疫抑制,使免疫细胞重新发挥抗肿瘤细胞免疫作用而杀伤肿瘤细胞^[2]。PD-1抑制剂具有较强抗肿瘤作用,能提高患者生存质量、延长生存时间,但在临床使用过程中也可能引发各种免疫相关性不良反应,如免疫性肺炎、垂体炎、结肠炎、肝炎、心肌炎等,其中免

疫相关性心肌炎的发生率虽然较低,但死亡率近50%,位列免疫治疗性不良反应致死率之首^[3,4]。临床应高度警惕肿瘤免疫治疗导致的免疫性心肌炎,目前尚缺乏有效的、公认的治疗手段^[5]。本文对1例肝癌患者使用卡瑞利珠单抗治疗致免疫性心肌炎进行病例分析,并提出临床药师的体会与建议。

1 病例资料

患者男,67岁,因“无明显诱因出现左下肢疼痛,伴肢体无力”,2020年4月3日腰骶部MRI示“骶骨左侧骨质及相应段骶管、骶髂关节髂骨面恶性肿瘤。患者骨盆病灶已累及脊柱”。4月17日行

骶骨肿瘤穿刺术,病理报告示“(椎体)骨小梁周围见一些异型细胞巢”,考虑为转移性恶性肿瘤。CT尿路成像及上腹部增强磁共振及正电子发射计算机断层显像(PET-CT)示“肝恶性肿瘤骶骨转移”。5月6日行经皮肝穿刺活检术,病理检查结果示:(肝右叶穿刺组织)仅见极少量肿瘤组织,结合免疫组化结果符合肝细胞癌。给予骶骨肿瘤姑息性放疗(60 Gy/30次/45 d),6月2日、6月23日、7月14日、8月4日、9月25日和10月17日同时进行靶向治疗,给予索拉非尼片(拜耳先灵医药,批号:202010049A)0.4 g,po,qd;以及免疫治疗,给予卡瑞利珠单抗注射液(恒瑞医药,批号:BXJC221)200 mg,ivd,qd。治疗期间患者未见明显不良反应发生。

11月5日再次入院,完善相关检查,入院体检:T 36.8℃,P 78次/min,R 18次/min,BP 120/70 mmHg。入院诊断:肝恶性肿瘤,肝细胞癌 cTx-NxM1(骨)IV期,体力状况(PS)评分1分。患者否认食物或药物过敏史,家族史无特殊。

患者一般情况可,11月6日予卡瑞利珠单抗注射液(恒瑞医药,批号:BXJC221)200 mg,ivd,qd+索拉非尼片(拜耳先灵医药,批号:202010049A)0.4 g,po,qd抗肿瘤治疗。11月9日予注射用因卡麟酸二钠5 mg,ivd,qd骨修复治疗。11月10日10:30,患者突发畏寒、寒战,伴咳嗽、咳痰,痰中带血丝,体温38.9℃。心电图示:①窦性心动过速;②偶发室性早搏;③ST段改变(V4-V6可见J波)。实验室检查:B型钠尿肽121.7 pg·ml⁻¹↑,肌钙蛋白I 0.099 ng·ml⁻¹↑,肌红蛋白582.4 ng·ml⁻¹↑,肌酸激酶同工酶(CK-MB)4.0 ng·ml⁻¹;电解质无异常。心脏彩超示:左房增大,左室舒张功能减退(轻度),轻微心包积液。怀疑为免疫性心肌炎。

2 主要治疗经过

11月11日,停用卡瑞利珠单抗和索拉非尼片,给予甲泼尼龙1 g,ivd,qd共治疗3 d;同时予泮托拉唑80 mg,ivd,qd抑酸,曲美他嗪缓释片35 mg,po,bid和二丁酰环磷腺苷钙40 mg,ivd,qd改善心肌代谢。复查心肌酶:B型钠尿肽939.4 pg·ml⁻¹↑,肌钙蛋白I 0.201 ng·ml⁻¹↑,肌红蛋白727.3 ng·ml⁻¹↑,CK-MB 4.9 ng·ml⁻¹↑;胸部CT示:心影不大。每日监测心肌酶,临床药师重点监护患者免疫性心肌炎转归及糖皮质激素类不良反应等。11月14日,B型钠尿肽749.3 pg·ml⁻¹↑,肌钙蛋白I

0.032 ng·ml⁻¹↑,较前明显下降,肌红蛋白46.9 ng·ml⁻¹,CK-MB 2.1 ng·ml⁻¹恢复正常。甲泼尼龙调整为500 mg,ivd,qd维持治疗4 d,同时予呋塞米20 mg,iv,qd利尿消肿治疗。11月18日,B型钠尿肽225 pg·ml⁻¹↑,肌钙蛋白I 0.036 ng·ml⁻¹↑,肌红蛋白42.6 ng·ml⁻¹,CK-MB 1.2 ng·ml⁻¹;甲泼尼龙调整为250 mg,ivd,qd治疗3 d。11月22日,B型钠尿肽199.4 pg·ml⁻¹↑,肌钙蛋白I 0.036 ng·ml⁻¹↑,肌红蛋白57.8 ng·ml⁻¹,CK-MB 1.4 ng·ml⁻¹;甲泼尼龙继续调整为200 mg,微泵静注,qd治疗2 d。11月24日,B型钠尿肽211.1 pg·ml⁻¹↑,肌钙蛋白I 0.024 ng·ml⁻¹,肌红蛋白26.9 ng·ml⁻¹,CK-MB 1.6 ng·ml⁻¹;甲泼尼龙调整为160 mg,微泵静注,qd维持治疗2 d。患者出现满月脸,口角见溃疡,口咽部可见白色真菌斑。予氟康唑胶囊100 mg,po,qd抗真菌治疗。11月26日,B型钠尿肽127.3 pg·ml⁻¹↑,肌钙蛋白I 0.01 ng·ml⁻¹,肌红蛋白20.4 ng·ml⁻¹,CK-MB 1.4 ng·ml⁻¹。甲泼尼龙调整为120 mg,微泵静注,qd维持治疗2 d。患者出现血糖升高,葡萄糖5.59 mmol·L⁻¹,糖化血清蛋白18.19 mmol·L⁻¹↑,后续密切监测血糖。11月28日,B型钠尿肽87.2 pg·ml⁻¹,肌钙蛋白I 0.022 ng·ml⁻¹,肌红蛋白19.8 ng·ml⁻¹,CK-MB 1.9 ng·ml⁻¹,均恢复正常;甲泼尼龙调整为40 mg,微泵静注,bid维持治疗3 d。12月1日,B型钠尿肽64 pg·ml⁻¹,肌钙蛋白I <0.01 ng·ml⁻¹,肌红蛋白20.8 ng·ml⁻¹,CK-MB 1.1 ng·ml⁻¹;甲泼尼龙减量为30 mg,微泵静注,bid维持治疗13 d。同时予以重组人表皮生长因子凝胶、金霉素软膏外用擦拭,促进面部伤口愈合等,及蟾乌凝胶膏止痛治疗。12月13日患者基本情况稳定,予以出院,序贯给予甲泼尼龙片8 mg,po,bid维持治疗。患者出院后每周监测心肌酶,糖皮质激素定期减量。2021年1月19日和2月11日随访,患者心肌酶未见异常,糖皮质激素类不良反应逐渐好转。患者未重启PD-1抑制药治疗,也未再行抗肿瘤治疗,后甲泼尼龙逐渐减量为2.5 mg,po,qd,直至3月18日停用。患者治疗期间心肌酶水平变化见图1。

3 讨论

本病例患者因肝细胞癌IV期(骨转移),行卡瑞利珠单抗+索拉非尼治疗5个周期,监测心电图和超声心动图均无异常,疾病评估无进展。第6次治疗周期,入院常规保肝护胃治疗后,行卡瑞利珠单抗+索拉

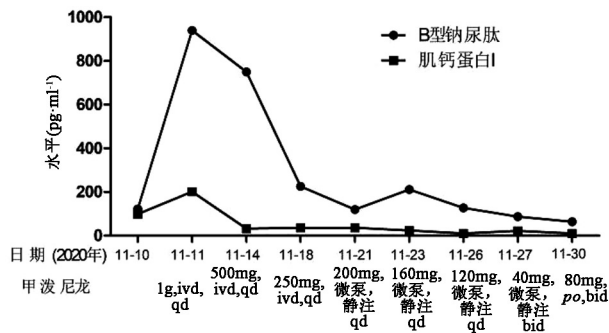


图1 患者心肌酶变化趋势及甲泼尼龙治疗过程

非尼治疗 5 d 后出现窦性心动过速、偶发室性早搏、ST 段改变 (V4~V6 可见 J 波), 心肌酶升高。停用卡瑞利珠单抗和索拉非尼片, 经大剂量糖皮质激素冲击治疗后明显好转, 此后未再重启卡瑞利珠单抗和索拉非尼片治疗。根据我国药品不良反应关联性判断标准^[6]对本病例进行分析评价: ①靶向联合免疫治疗: 卡瑞利珠单抗和索拉非尼片的使用与不良反应的发生有明确时间关系。索拉非尼的说明书中有引起高血压的报道, 在 PubMed 检索关于索拉非尼与心脏毒性的研究发现, 在无基础心脏疾病的患者中, 仅有 1 例索拉非尼致冠心病的病例报道^[7]。而国内外已有多篇卡瑞利珠单抗致免疫性心肌炎的文献报道^[8-11]; ②其他治疗药物: 患者入院至发生不良反应期间, 还使用了注射用因卡膦酸二钠治疗, 与不良反应的发生有时间关系, 而该药说明书和国内外研究中均未有引起心脏毒性的报道。因此考虑该患者的免疫性心肌炎与卡瑞利珠单抗可能相关。

PD-1 抑制药致免疫相关性心肌炎的作用机制尚未完全明确, 可能是在心肌组织中, 上调 PD-L1 可作为细胞因子的保护机制, 以减少心脏在应激和疾病状态下 T 淋巴细胞介导的炎症反应^[12]。免疫检查点上调可能是 T 淋巴细胞侵袭的抑制信号, 免疫检查点抑制药则阻断了心脏的这种自我保护机制, 从而导致心肌炎的发生^[13]。年龄是心脏毒性的独立危险因素, 大于 60 岁的患者更易发生^[14]。Moslehi 等^[15]研究表明, 在 101 例免疫检查点抑制药治疗后发生严重心肌炎的患者中, 出现严重心肌炎的中位时间是 27 d (5~155 d), 76% 的患者心肌炎发生在用药前 6 周, 64% 的患者在心肌炎发作前仅接受过 1 次或 2 次免疫检查点抑制药治疗, 总体病死率高达 46%。本例患者男性, 67 岁, 使用 PD-1 抑制药 6 周期 (160 d) 后出现免疫性心肌炎的不良反。一般来说, 多数免疫性心肌炎发生时间在首次用药的前 6 周, 建议这段时间内监测患者心电图及心肌酶, 必要时完善心脏超声、B 型钠尿肽等检查。免疫性心肌炎多伴有重症肌无力、肌

炎等免疫损伤, 所以如果患者无诱因出现四肢乏力、眼下下垂等“心脏”外表现, 或出现心前区疼痛、心慌不适等心脏表现, 都需要及早提高警惕^[16]。在 6 周以后的治疗过程中, 尽管出现心肌炎风险下降, 但还是需要定期监测心电图及心肌酶指标。由于本病例患者癌症晚期, 伴有乏力、疼痛等症状, 可能掩盖了免疫性心肌炎的症状。

轻度 (1 级) 免疫性心肌炎, 以减少剂量辅以针对性药物治疗, 心肌炎在症状消退后, 可以重启免疫治疗; 中度 (2 级) 免疫性心肌炎, 永不考虑重启免疫治疗; 当出现严重 (3 级) 或危及生命 (4 级) 免疫性心肌炎时, 应当永久停止免疫治疗。考虑冲击量的甲泼尼龙 1 g 治疗 3~5 d, 治疗直至心脏功能恢复到基线, 然后在 4~6 周以上的时间逐渐减量; 如果使用类固醇在 24 h 内没有改善, 考虑加用抗胸腺细胞免疫球蛋白, 也可以考虑加用英夫利昔单抗; 进行 ICU 水平的监测, 心律失常患者可使用起搏器^[17]。本例患者卡瑞利珠单抗治疗后突发畏寒、寒战, 伴咳嗽、咳痰、痰中带血丝, 高热等症状, 考虑为 4 级免疫性心肌炎, 应永久停止免疫治疗。临床先予抗过敏治疗, 确诊免疫相关性心肌损伤后, 及时给予激素 (大剂量甲泼尼龙) 冲击, 改善心肌代谢 (曲美他嗪、二丁酰环磷腺苷), 止血, 抗感染, 止痛, 输血, 补钾补钙, 利尿消肿, 补充蛋白, 营养支持等治疗, 后患者症状逐渐改善, 心肌酶谱等指标基本恢复正常, 遂予激素逐步减量, 出院口服激素维持, 门诊定期随访。临床药师监护激素降阶梯治疗的规范性及其升高血糖、致使溃疡, 骨质疏松等的不良反应。

4 小结

相比于传统的肿瘤化疗, PD-1 抑制药相关不良反应发生率较低且多为轻至中度, 具有可逆性, 但少数严重不良反应, 如免疫性心肌炎可导致致命后果。早期识别和治疗对 PD-1 抑制药不良反应的管理十分重要。根据指南推荐, 该患者发生的严重免疫性心肌炎需要使用大剂量甲泼尼龙冲击治疗及对症治疗。大剂量激素冲击治疗后出现的一系列不良反应, 如满月脸、类固醇糖尿病及皮肤溃烂等。临床药师对这些不良反应及激素的降阶梯治疗剂量进行监护, 治疗过程中提出药学建议。临床药师全程参与该患者免疫治疗后出现罕见免疫性心肌炎, 及时识别诊治后好转。在这个病例的治疗过程中, 临床药师参与临床治疗团队, 发挥了药学监护作用。

(下转第 247 页)

and lung cancer: Recent evidence and a discussion of some questions[J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(5):1175-1179

10 Rosenbaum PR. Design of observational studies[M]. New York: Springer, 2010:85-86

11 Harding D. Counterfactual models of neighborhood effects: The effect of neighborhood poverty on dropping out and teenage pregnancy[J]. *Am J Sociol*, 2003, 109:676-719

12 Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward[J]. *Stat Sci*, 2010, 25(1):1-21

13 Gastwirth JL, Rosenbaum KPR. Dual and simultaneous sensitivity analysis for matched pairs[J]. *Biometrika*, 1998, 85(4):907-920

14 Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis of biases [J]. *Int J Epidemiol*, 1996, 25(6):1107-1116

15 Lin DY, Psaty BM, Kronmal RA. Assessing the sensitivity

of regression results to unmeasured confounders in observational studies[J]. *Biometrics*, 1998, 54(3):948-963

16 Van der Weele TJ, Arah OA. Bias formulas for sensitivity analysis of unmeasured confounding for general outcomes, treatments, and confounders[J]. *Epidemiology*, 2011, 22(1):42-52

17 Kolte D, Kennedy KF, Shishehbor MH, et al. Endovascular versus surgical revascularization for acute limb ischemia: A propensity-score matched analysis[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(1):e008150

18 Uddin MJ, Groenwold RH, Ali MS, et al. Methods to control for unmeasured confounding in pharmacoepidemiology: An overview[J]. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(3):714-723
(2021-10-09 收稿 2022-01-23 修回)



(上接第 239 页)

参 考 文 献

1 Kelly PN. The cancer immunotherapy revolution [J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1344-1345

2 丁芸林, 林映仙, 周海辉, 等. PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌临床应用与安全性的真实世界研究[J]. *中国药师*, 2020, 23(5):895-899

3 Tajiri K, Ieda M. Cardiac complications in immune checkpoint inhibition therapy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 3

4 徐伟仙, 李海燕. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(17): 2095-2099

5 Javid JM, Joe-ES, Jeffrey AS, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933

6 国家药品不良反应监测中心. 药物不良反应报告和监测手册[S]. 2005: 46

7 Sudasena D, Balanescu DV, Donisan T, et al. Fulminant vascular and cardiac toxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sorafenib[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19(4): 382-387

8 孙莹, 顾永丽, 杨广胜, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫性心肌炎[J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 23(5): 268-270

9 杨翠, 毕红朋, 余越. 卡瑞利珠单抗致严重免疫性心肌炎 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(2): 219-221

10 Zhang C, Qin S, Zuo Z. Immune-related myocarditis in two patients receiving camrelizumab therapy and document anal-

ysis[J/OL]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, doi: 10.1177/10781552211027339

11 Wang F, Sun X, Qin S, et al. A retrospective study of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in a single center in China[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9(2):16

12 Sury K, Perazella MA, Shirali AC. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(9):571-588

13 Tarrio ML, Grabie N, Bu DX, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis[J]. *J Immunol*, 2012, 188(10):4876-4884

14 Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (alliance) adjuvant trastuzumab trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 581-587

15 Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933

16 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(20): 1027-1038

17 郭潇潇, 王汉萍, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的临床诊治建议[J]. *中国肿瘤杂志*, 2019, 22(10): 627-632

(2021-08-06 收稿 2022-01-05 修回)