

帕博利珠单抗致免疫性脑炎的药学监护

伍磊¹ 龚建平¹ 向春红¹ 杨娜¹ 李群¹ 杨瑞瑞²

(怀化市第二人民医院 1.临床药学科; 2.胸部肿瘤内科 湖南怀化 418000)

摘要 1例原发性非小细胞肺癌老年患者在使用帕博利珠单抗治疗过程中出现神志不清,胡言乱语,反应迟钝,临床药师结合患者病史、体检及诊疗情况,考虑免疫性脑炎,药品不良反应关联性评价分级为“很可能”,建议临床医生及时给予大剂量甲泼尼龙注射液治疗。临床药师对患者治疗全程实施药学监护,根据患者病情逐渐减少甲泼尼龙注射液剂量,甲泼尼龙注射液治疗9d后患者病情好转,出院改为口服逐步减少剂量维持6周,一个月后通过电话回访了解到患者病情得到控制。

关键词 帕博利珠单抗;免疫性脑炎;免疫相关的不良事件;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)09-0636-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.09.011

Pharmaceutical Care of Pembrolizumab-Induce Immune Encephalitis

Wu Lei¹, Gong Jianping¹, Xiang Chunhong¹, Yang Na¹, Li Qun¹, Yang Ruirui²

1.Department of Clinical Pharmacy, 2.Department of Chest Oncology, the Second People's Hospital of Huaihua City, Huaihua 418000, Hunan, China

ABSTRACT An elderly patient with primary non-small cell lung cancer developed delirium, gibberish, and unresponsiveness during treatment with pembrolizumab. The clinical pharmacist considers immune-related encephalitis in combination with the patient's medical history, physical examination, diagnosis and treatment. The adverse drug reaction association evaluation was graded as "very likely", and clinicians were recommended to give high-dose methylprednisolone injection in a timely manner according to the guidelines. The clinical pharmacist carried out pharmacological monitoring of the patient throughout the treatment process, and gradually reduced the dose of methylprednisolone injection according to the patient's condition. The patient's condition improved after 9 days of treatment with methylprednisolone injection, and the discharge was changed to oral gradual reduction dose maintenance therapy for 6 weeks. A follow-up visit to the clinical pharmacist by telephone was informed that the patient's condition had completely improved. A month later, the clinical pharmacist learned that the patient's condition was under control by telephone return visit.

KEY WORDS Pembrolizumab; Immune encephalitis; Immune-related adverse effects; Pharmaceutical care

基金项目:湖南省卫生健康委一般资助课题(编号:202203104991)

通信作者:杨瑞瑞 Tel: (0731)2329115 E-mail: 610332724@qq.com

14 Koo S, Bryar JM, Baden LR, et al. Prognostic features of galactomannan antigenemia in galactomannan-positive invasive aspergillosis[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4):1255-1260

15 郑玉君,王茜,秦克,等.ICU重症肺炎用药后鲍曼不动杆菌定植检出率及对病死率的影响[J].疑难病杂志, 2020, 19(6):603-606

16 闵琦芬,李胜军,周希发,等.ICU患者鲍氏不动杆菌感染及治疗研究[J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(21):4827-4830

17 熊自超,陈锦峰,罗锋,等.综合ICU下呼吸道鲍曼不动杆菌感染的诊断及治疗[J].中国感染控制杂志, 2020, 19(8):721-727

18 肖凌.ICU鲍曼不动杆菌定植的多因素分析及临床意义

探讨[J].临床肺科杂志, 2017, 22(4):666-669

19 Yadav S, Joshi P, Dahiya U, et al. Admission vitamin D status does not predict outcome of critically ill patients on mechanical ventilation: An observational pilot study[J]. Indian J Anaesth, 2018, 62(1):47-52

20 韩忠学,刘静,巩静.降钙素原在鲍曼不动杆菌定植与感染鉴别中的应用[J].国际检验医学杂志, 2017, 38(3):407-408

21 赵戊辰,叶波,陈达,等.肺曲霉病患42例临床分析.浙江中西医结合杂志, 2019, 29(7):570-573

22 潘育文,肖海浩,李宇,等.100例肺曲霉球感染患者临床特征分析[J].国际医药卫生导报, 2021, 27(12):1750-1753

(2022-02-26 收稿 2022-05-22 修回)

当前肿瘤免疫治疗以免疫检查点抑制药(im-mune checkpoint inhibitors, ICIs)应用最为广泛,程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)及程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed cell death protein ligand-1, PD-L1)是研究较为成熟的免疫检查靶点^[1]。PD-1 主要与 PD-L1 相互作用,在免疫应答的晚期阶段抑制肿瘤组织中 T 细胞增殖和细胞因子活性^[2]。ICIs 通过增加免疫系统的活性发挥抗癌效应的同时,也可产生不良炎症反应,这被称为免疫相关的不良事件(immune-related adverse effects, irAEs)^[3]。irAEs 几乎可以影响所有的系统/器官,特别是皮肤、胃肠道、肝脏和内分泌系统较为常见,而神经系统毒性较为罕见,其特点为症状无特异性,致死率高^[4]。目前已有 ICIs 诱发免疫性脑炎病情较为危重的病例报道^[5-7],免疫相关神经系统毒性的及时识别和治疗显得尤为重要。本文报道临床药师参与 1 例帕博利珠单抗致 ICIs 相关严重脑炎的救治过程,对临床药师协助临床医生制定治疗方案及实施全程药学监护进行分析,为临床合理应用 ICIs 提供参考。

1 病例资料

患者,男,68岁,身高163cm,体重66kg;既往烟龄50年,平均每天30支;无高血压、糖尿病、心脏病、肝炎及自身免疫性疾病史;对复方磺胺甲噁唑过敏。

2018年3月患者于外院行CT、PET-CT及肺穿刺活检,确诊为高中分化非小细胞肺癌鳞癌 T4N3M1a IV A 期,双肺内转移。2018年4月12日于外院行顺铂+吉西他滨方案化疗4周期。因咳嗽气促加重半年,为进一步治疗,2021年4月6日在我院复查CT,评估为病情进展,4月19日~10月5日行8周期帕博利珠单抗100mg q21d 免疫治疗。10月26日复查CT示:左肺肿块较前稍增大。10月30日~12月24日行3周期帕博利珠单抗100mg d0+紫杉醇(白蛋白结合型)100mg d1、d8, q21d 治疗,末次化疗完成于12月26日。患者在帕博利珠单抗治疗期间一直有轻微消化系统不良反应,无 irAEs 发生。2022年1月13日,患者因乏力纳差1周持续加重,伴神志模糊1d收入我院。入院检查:T 36.5℃, P 115次/min, R 20次/min, BP 100/65 mmHg;平车入院,体力状态(PS)评分3分,疼痛数字评分(NRS)0分;神志模糊,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏;左肺呼吸音低,右肺呼吸音清晰;心率正常,腹软,无压

痛,双下肢肌力1级,病理反射阴性。入院诊断:①免疫性脑炎? ②原发性支气管肺癌,左下肺周围型,中高分化鳞癌 T4N3M1a IV A 期,双肺内转移。

2 主要治疗过程

2022年1月13日入院时患者全身肌力减退,不能站稳及下床步行。1月17日颅脑、胸腹部增强CT示:双侧基底节区腔隙性脑梗死,脑萎缩。左下肺癌治疗后,左肺下叶肿块较前稍增大,右肺结节大致同前,纵膈、肺门淋巴结转移同前。左侧胸膜增厚,左侧胸腔少量积液较前减少。患者出现神志不清,胡言乱语,反应迟钝。临床药师结合患者病史、体检及诊疗情况,与临床医生讨论后,确认该病例为免疫相关性脑炎,与帕博利珠单抗的相关性为“很可能”。1月17日开始给予甲泼尼龙琥珀酸钠120mg, ivd, qd 治疗。1月18日神经内科会诊,建议完善脑脊液检查、头颅磁共振成像检查和脑电图检查,但患者不配合行颅脑MRI检查,拒绝行腰椎穿刺脑脊液检查,要求暂按目前对症支持治疗方案继续治疗。1月19日患者能下床活动,肌力较前明显好转,神志较前清晰,但仍时有自言自语现象。1月21日患者病情较前明显好转,神志清楚,能准确回答问题,能自主下床活动,四肢肌力4+级,甲泼尼龙琥珀酸钠减量至80mg, ivd, qd。1月25日患者神志清楚,能准确回答问题,能自主下床活动,病情明显好转,予以出院。出院继续口服醋酸泼尼松龙片30mg, po, bid, 1周后减量为20mg, po, bid, 之后每周剂量减半,直至减为2.5mg, po, bid 服用1周后停药,并永久停用ICIs治疗。

3 讨论

3.1 帕博利珠单抗与 ICIs 相关脑炎的关联性评价

该病例为非小细胞肺癌晚期伴双肺内转移患者,既往行4周期化疗后评估为病情进展,更换为帕博利珠单抗单药治疗8周期,因疾病进展联合紫杉醇(白蛋白结合型)治疗3周期。患者ICIs治疗前经基线检查评估为无使用禁忌^[8],治疗11周后出现神志不清、胡言乱语、乏力纳差、全身肌力减退、不能站稳及下床步行。结合患者既往病史、颅脑、胸腹部增强CT排除肿瘤脑转移,初步认为与使用帕博利珠单抗治疗相关。患者经帕博利珠单抗注射液治疗约34周发生ICIs相关脑炎,《CSCO指南:免疫检查点抑制剂相关的毒性管理2021版》^[9]指出其神经毒性中位发生时间可在11~13周发生,最晚可发生

在 121 周。本例患者初次出现症状时间与指南描述时间一致。说明书及文献均有描述帕博利珠单抗注射液可引起 ICIs 相关性脑炎,本例患者使用帕博利珠单抗治疗 34 周后出现神经状态改变,符合该药已知不良反应类型。并用药品紫杉醇(白蛋白结合型)已知不良反应无相关描述。依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》^[10],评价该病例的不良反应用可疑药物帕博利珠单抗,关联性为“很可能”。

临床药师与临床医生讨论后,立即给予甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗,经激素治疗后患者精神方面症状改善,神志清楚,能准确回答问题,肌力明显好转,能自主下床活动,最终明确为帕博利珠单抗所致 ICIs 脑炎。

3.2 ICIs 相关脑炎发生机制与诊断标准

ICIs 引起的脑炎其发生机制至今尚未完全明确,有研究报道 ICIs 可诱发神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological disorders, PNS)^[11,12]。转移性黑色素瘤在接受 ICIs 治疗后从放射学孤立综合征转变为多发性硬化症,共抑制分子 CTLA-4 则是多发性硬化症的免疫检查点和治疗靶点^[13],该研究证实 ICIs 可增强两种独立预先存在的免疫反应,一种针对肿瘤,另一种针对神经系统。治疗性抗体 CTLA-4、PD-1 或 PD-L1 可以识别其在神经系统内皮细胞、星形胶质细胞和神经元的靶分子直接诱导局部损伤^[14]。ICIs 相关脑炎诊断需全部满足以下 3 个标准^[15]:(1)亚急性发作(快速进展不超过 3 个月,短期记忆丧失)、精神状态改变(表现为意识水平的下降或改变、嗜睡或人格水平的改变)或出现精神症状;(2)至少有以下内容之一:①在中枢神经系统发现新的病灶,②此次癫痫发作考虑与既往疾病无关,③脑脊液白细胞增多($WBC > 5$ 个/ mm^3),④核磁共振成像特征提示为脑炎;(3)合理排除其他病因导致的中枢和周围神经系统症状,如肿瘤进展、中枢神经系统转移、感染、糖尿病神经病变或维生素 B₁₂ 缺乏等。也有文献指出诊断免疫性脑炎,建议行脑脊液常规及脑 MRI 检查,脑脊液检查可观察到淋巴细胞增多为主,当同时出现中性粒细胞增多,则提示病灶存在坏死;MRI 检查可观察到边缘系统弥散受限,也可表现出大片病灶伴轻度强化^[16]。本例患者因神志模糊不能配合行脑脊液及脑 MRI 检查,但结合临床表现及用药史考虑为 ICIs 相关脑炎。相关指南及文献指出,患者在 ICIs 治疗后出现精神状态改变,如意识混乱、行为改变、失语症、癫痫

样活动丧失、短期记忆丧失或其他急性神经功能缺陷,应考虑 ICIs 相关脑炎^[17,18]。

3.3 ICIs 相关脑炎治疗原则与用药监护

依据《CSCO 指南:免疫检查点抑制剂相关的毒性管理 2021 版》^[9]免疫检查点抑制药毒性分级,判断该患者为 G4 级。对于严重毒性如心脏、肺、肝脏和神经级系统,首选高剂量的糖皮质激素静脉滴注。当使用高剂量糖皮质激素治疗,为预防毒性复发糖皮质激素应逐步减量时间大于 4 周。该指南指出 G4 应永久停用 ICIs,甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$,根据病情调整剂量。如症状严重,给予甲泼尼龙 $1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 3~5 d,同时给予免疫球蛋白 $0.4 \text{ g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 或者血浆置换连续 5 d。临床药师依据指南,结合患者免疫性脑炎的分级情况建议永久停用 ICIs 治疗,随后与临床医生共同为患者制定给药方案,本例患者体重 66 kg,甲泼尼龙琥珀酸钠首次治疗剂量 $120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,给予大剂量激素治疗最终在 9 d 内得到改善,后出院改为醋酸泼尼松龙片口服逐步减少剂量,激素治疗维持 6 周。

在给予大剂量甲泼尼龙冲击治疗治疗过程中,临床药师从 3 方面对患者进行用药监护:①用药方面:提高患者用药依从性及静脉用药安全,指导患者正确口服用药;②不良反应监测:甲泼尼龙常见不良反应消化道出血、电解质紊乱及诱发感染,给予质子泵抑制剂预防长期大剂量使用激素诱发消化道溃疡,监测水电解质平衡,嘱患者家属加强患者皮肤护理,避免诱发感染;③身体及心理方面:建议患者适当在病房内走动,促进机体恢复。加强心理疏导,预防激素诱发的激动、不安及失眠等精神症状^[19]。

3.4 小结

此份病例主管医师及时给予患者大剂量激素冲击治疗使其病情得以好转,临床药师全程参与了诊疗过程,从药效学、药动学及药品不良反应方面全程进行药学监护,确保了患者大剂量使用激素的用药安全,协助医师一起为患者提供和设计最安全、最合理的用药方案,对患者药物治疗的合理性、安全性及有效性提供保障。

参 考 文 献

- 1 Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3):738
- 2 Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-

1 checkpoint pathway[J].*New Engl J Med*,2016,375(18): 1767-1778

3 Morgado M, Plácido A, Morgado S, et al. Management of the adverse effects of immune checkpoint inhibitors[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020,8(4):575

4 Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study[J]. *J Immunother Cancer*, 2019,7(1): 134

5 沈焯琪, 夏俊波, 蒋敏海. Nivolumab 治疗非小细胞肺癌致免疫检查点抑制剂相关自身免疫性脑炎一例[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020,27(2): 161-163

6 Leitinger M, Varosanec MV, Pikiija S, et al. Fatal Necrotizing encephalopathy after treatment with nivolumab for squamous non-small cell lung cancer: Case report and review of the literature[J]. *Front Immunol*, 2018,30(9): 108

7 Pozo VA, Gonzales MN, Pagola LI, et al. Pembrolizumab-associated autoimmune encephalitis in an elderly patient with advanced non-small cell lung cancer. A clinical case[J]. *An Sist Sanit Navar*, 2021,44(2): 291-297

8 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN Guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3):230-241

9 中国临床肿瘤学会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理 [S]. 2021:94

10 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南 [S]. 2016:94

11 Steinman L. Conflicting consequences of immunity to cancer versus autoimmunity to neurons: insights from paraneoplastic disease[J]. *Eur J Immunol*, 2014,44(11): 3201-3205

12 Vogrig A, Muñiz CS, Desestret V, et al. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13(24): 1-15

13 Gerdes LA, Held K, Beltrán E, et al. CTLA4 as immunological checkpoint in the development of multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2016,80(2):294-300

14 Yshii LM, Hohlfeld R, Liblau RS. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017,13(12): 755-763

15 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404

16 史佳宇, 牛婧雯, 沈东超, 等. 免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应的临床诊治建议 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019,22(10): 633-638

17 Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020,19(4): 479-488

18 Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2021,39(36): 4073-4126

19 杨李华, 段金菊. 甲泼尼龙大剂量冲击治疗视神经脊髓炎的药学监护 [J]. *中国药师*, 2011,14(8): 1177-1178
(2022-04-07 收稿 2022-05-12 修回)

~~~~~  
(上接第 620 页)

15 Alves CR, Petrillo M, Spellman R, et al. Implications of circulating neurofilaments for spinal muscular atrophy treatment early in life: A case series[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021,30(23):524-538

16 Wu CK, Huang YT, Lee JK, et al. Cardiac myosin binding protein C and MAP-kinase activating death domain-containing gene polymorphisms and diastolic heart failure [J]. *PLoS One*, 2012,7(4): e35242

17 U. S. FDA. Evrysdi™ (risdiplam) tablets [EB/OL]. (2020-08-07) [2022-07-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf)

18 Kwon JM, Arya K, Kuntz N, et al. An expanded access program of risdiplam for patients with Type 1 or 2 spinal muscular atrophy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 5(14): 1-9

19 Ratni H, Ebeling M, Baird J, et al. Discovery of risdiplam, a selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) [J]. *J Med Chem*, 2018,61(15):6501-6517

20 Sergott RC, Amorelli GM, Baranello G, et al. Risdiplam treatment has not led to retinal toxicity in patients with spinal muscular atrophy [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021,8(1): 54-65

21 Rees KE, Chyou TY, Nishtala PS, A Disproportionality analysis of the adverse drug events associated with lurasidone in paediatric patients using the US FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *Drug Saf*, 2020, 43(6): 607-609  
(2022-04-16 收稿 2022-07-06 修回)