

帕博利珠单抗致免疫风暴 1 例

臧晓燕, 戴助* (湖北省肿瘤医院药学部, 武汉 430079)

关键词: 帕博利珠单抗; 不良反应; 免疫风暴

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)04-0544-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.018

引用本文: 臧晓燕, 戴助. 帕博利珠单抗致免疫风暴 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 544-545.

1 病例资料

患者, 男, 61 岁, 2019 年 6 月因“发现右肺上叶占位 5 d”就诊于湖北省肿瘤医院, CT 下经皮穿刺活检病理: 腺癌。完善诊断为右肺上叶腺癌 cT2N3M1(肝脏)IV 期, (组织)肺癌 7 基因均为阴性。6 月 26 日—10 月 25 日给予“培美曲塞+顺铂+帕博利珠单抗”方案治疗 6 周期, 疗效为部分缓解(partial remission, PR)。2019 年 11 月 14 日—2020 年 1 月 9 日行“培美曲塞+帕博利珠单抗”维持治疗 3 周期, 无明显不良反应, 疗效 PR。2020 年 2 月 25 日—6 月 4 日行帕博利珠单抗单药维持 4 周期, 期间复查肺部病灶无变化, 肝脏病灶继续缩小, 疗效 PR。7 月 8 日继续帕博利珠单抗(MSD Ireland, 批号: S006648)治疗 1 周期。7 月 28 日患者因智齿发炎, 严重影响进食入院。7 月 31 日夜出现发热, 体温最高 39℃, 给予双氯芬酸钠后体温恢复正常。8 月 1 日状况恶化, 嗜睡、谵妄, 无法准确回答问题及配合查体, 体温 38℃左右, 心电监护示: 心率 160~170 bpm, BP 92/53 mmHg, 吸氧下 SPO₂ 91%~94%。颅脑及胸部 CT 未见明确转移及脑出血或大面积梗死。查血常规: 白细胞(white blood cell, WBC) 13.5×10⁹·L⁻¹, 中性粒细胞百分比(NEU%) 72.6%; 心肌酶谱: 肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CK) 254 U·L⁻¹, 超敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 207.75 mg·L⁻¹; 查生化: 肌酐(creatinine, Cr) 330 μmol·L⁻¹; 降钙素原(procalcitonin, PCT) 5.74。考虑合并感染、急性肾功能不全、心肌炎。告病重, 转 ICU, 行亚胺培南西司他丁钠 1 g tid 抗感染、甲强龙 80 mg tid 冲击治疗, 8 月 3 日起体温正常, 查肾功能及心肌酶谱均较前好转, 血压及心律恢复正常, 患者于 8 月 6 日起神志逐渐恢复, 感染控制, 查生化: Cr 114.0 μmol·L⁻¹; 心肌酶谱: hsCRP 51.23 mg·L⁻¹。甲强龙减量至 60 mg bid, 停用抗菌药; 后于 8 月

8 日复查血常规、肝肾功能均正常, 心肌酶谱 hsCRP 12.87 mg·L⁻¹, 甲强龙减至 40 mg bid。患者一般状况好转后于 8 月 12 日停用激素出院休息。

患者于 8 月 19 日起无明显诱因出现下午低热, 体温最高 38℃, 乏力明显, 胸闷、呼吸困难, 伴严重纳差、尿少, 于 8 月 25 日急诊入笔者所在医院。查心肌酶谱: 肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB) 93.3 U·L⁻¹, CK 266 U·L⁻¹, 肌红蛋白(myoglobin, MYO)>893 ng·mL⁻¹, 脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP) 29.04 pg·mL⁻¹, hsCRP 80.07 mg·L⁻¹; 血常规: WBC 15.5×10⁹·L⁻¹, NEU% 60.0%; 生化: Cr 321 μmol·L⁻¹, 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) 67.1 U·L⁻¹。告病重, 转入 ICU 治疗, 间断复查血气分析提示严重代酸, 高乳酸血症, 腹部彩超提示心包积液, 彩超定位下无法穿刺, 予以补液、CRRT、亚胺培南西司他丁抗感染、甲强龙 80 mg bid 治疗, 8 月 26 日患者神清, 精神差, 对答切题, 碳酸氢根、乳酸及 pH 较前明显好转, 评估患者容量欠, 查心肌酶谱: CK-MB 63.8 U·L⁻¹, CK 2 349 U·L⁻¹, MYO>893 ng·mL⁻¹, BNP 269.68 pg·mL⁻¹; 查生化: Cr 131 μmol·L⁻¹, 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、AST 不能测定, 继续给予 CRRT、抗感染、甲强龙调整至 80 mg tid 治疗。8 月 27 日患者出现谵妄, 精神差, 血气分析提示碳酸氢根、乳酸及 pH 较前明显好转, CRRT 结束后尿量 150 mL, 8 月 27 日查心肌酶谱: CK 2 081 U·L⁻¹, CK-MB 56.3 U·L⁻¹, MYO>893 ng·mL⁻¹, BNP 661.46 pg·mL⁻¹, hsCRP 78.84 mg·L⁻¹; 生化: Cr 174.0 μmol·L⁻¹, ALT 1 177.2 U·L⁻¹, AST 1 790.7 U·L⁻¹, 考虑急性肝衰竭, 加用多烯磷脂酰胆碱、门冬氨酸鸟氨酸护肝治疗。8 月 28 日患者神志清楚, 精神可, 查心肌酶谱较前好转, 查生化: Cr 186.0 μmol·L⁻¹, ALT 676.4 U·L⁻¹, AST 615.6 U·L⁻¹, 调整甲强龙剂量为 40 mg tid。

作者简介: 臧晓燕, 女, 硕士, 主管药师
104076762@qq.com

E-mail: 694402889@qq.com

*通信作者: 戴助, 男, 硕士, 主任药师

E-mail:

8月30日查房未诉特殊不适,夜间睡眠可,查心肌酶谱:BNP 642.56 pg·mL⁻¹,hsCRP 73.83 mg·L⁻¹;查生化:AST 74.7 U·L⁻¹,ALT 291.0 U·L⁻¹,直接胆红素 7.2 μmol·L⁻¹。停用护肝药物及抗菌药,转内科继续激素治疗后,肝肾功能、心肌酶谱均恢复正常,出院继续口服泼尼松治疗2月后顺利停药,未再出现不良反应。

2 讨论

根据国家药品不良反应监测中心的药品不良反应因果关系评价方法对本次发生的不良反应进行评价:①本例患者使用帕博利珠单抗后肿瘤持续缩小,连续使用14周期后出现了谵妄、肝、肾功能不全、心肌炎等不良反应,同时予以广谱抗菌药及激素冲击治疗后好转,停抗菌药及激素7d后无明显诱因再次出现谵妄、轻度甲亢、重度肝肾功能不全、重度心肌炎,符合免疫反应的记忆特征,使用大剂量激素治疗及抗菌药治疗后好转,抗菌药在治疗5d后停用未见反弹,排除了重症感染的可能,不良反应与药物的使用有明显的时间关系;②根据药品说明书,帕博利珠单抗的免疫相关不良反应包括神经系统疾病、肝炎、肾炎、心脏毒性、内分泌疾病等,且可能发生在多个器官系统,不良反应属于已知的不良反应类型;③停药后,按照免疫相关不良反应的治疗原则,经过大剂量激素冲击治疗,2次不良反应均迅速好转;④该患者出现的严重不良反应无法用病情进展或感染来解释。根据不良反应的评价标准,该患者出现的严重免疫不良反应很可能与帕博利珠单抗相关。根据诺氏药物不良反应评估量表评分为6分,可知患者发生的免疫风暴很可能由帕博利珠单抗导致。

帕博利珠单抗是一种高选择性的人源化抗PD-1单克隆抗体,能阻断PD-1/PD-L1相互作用,激活T淋巴细胞使其能够继续杀伤肿瘤细胞。但由于肿瘤抗原与自身抗原之间潜在的交叉反应,低选择性过度激活的免疫系统可能会通过多种方式诱导自身免疫性炎症,从而产生免疫相关性不良反应。而免疫系统受到过度激活后,大量的细胞因子短时间内被释放到血液中,造成免疫风暴。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICIs)的抗肿瘤机制主要是作用于机体的免疫系统,理论上这种不良反应可能发生于任何组织和器官,其中比较常见的是皮肤、内分泌系统、肝脏、胃肠道、肺、骨骼肌等,ICIs引起的罕见的免疫相关毒性包括神经系统毒性、心脏毒性、风湿免疫毒性、肾毒性等方面,且更倾向发生于采

取联合治疗的患者。一旦发生容易导致短时间内死亡,应加强重视。ICIs引起的心肌炎总体发生率估计<1%,免疫相关性肝炎通常发生于治疗后8~12周,接受常规剂量帕博利珠单抗单药治疗的患者肝炎发生率为5%~10%,其中3级反应发生率为1%~2%。免疫相关性肾炎的总体发病率为2.2%,其中3级或4级急性肾损伤的发病率为0.6%,其中帕博利珠单抗约1.4%,急性肾损伤通常在治疗后数周至数月发生。免疫相关神经系统不良反应发生率目前报道尚不完全一致,但其有危及生命的风险,注意潜在的症状至关重要。而同时表现在多器官的严重免疫不良反应发生率更低,该患者2次发生的免疫不良反应同时出现了免疫性相关性心肌炎、肝炎、急性肾损伤、神经系统多个罕见部位的不良反应,发生率更低。且该患者2次出现的免疫风暴和2次表现出的谵妄检索文献未见报道。该患者在之前的14次免疫治疗中未发生免疫相关不良反应,此次不良反应发生在智齿发炎之后,推测可能与感染导致的免疫反应过度增强相关,第2次发生免疫风暴可能与激素过早停用导致免疫系统的再激活相关,NCCN及ESMO免疫治疗毒性指南均建议对于发生3~4级免疫毒性反应,应给予大剂量激素冲击治疗3~5d,必要时可以加用英夫利昔单抗、吗替麦考酚酯及抗胸腺细胞免疫球蛋白;糖皮质激素静脉治疗3~5d内有效的患者,可以转为口服激素治疗,并在8~12周内逐步减量。该患者首次发生不良反应时,不能明确由重症感染导致还是免疫不良反应,治疗有效后过早停用了激素治疗,停用激素后7d再次发生免疫风暴,符合免疫系统的记忆特征。第2次发生不良反应时,使用激素和抗感染治疗后,该患者的肝肾功能不全、心肌炎、谵妄等均迅速好转,抗感染治疗5d后停抗菌药,未再出现不良反应,排除了重症感染的可能,激素逐渐减量后出院继续口服泼尼松2个月,停药后也未再出现不良反应。

3 小结

免疫检查点抑制剂在多种肿瘤中被证实有改善总生存的作用,随之而来的不良反应报道也逐步增多,类似本例患者发生的严重免疫风暴,若不及时处理,可能危及生命。这也提示临床医师应充分了解免疫相关不良反应的发病特点、临床表现及治疗原则,及时干预以降低用药风险,延长患者生存期。

收稿日期:2021-02-24

(本文责编:李艳芳)