

1 例卡瑞利珠单抗致免疫性膀胱炎的临床药学监护

赵丽英, 嵇艳兰(德清县人民医院药学部, 浙江 湖州 313200)

摘要: 目的 探讨卡瑞利珠单抗致免疫性膀胱炎的药物治及药学监护的方法, 提高临床药师药学监护能力。方法 临床药师对 1 例胃癌患者使用化疗联合卡瑞利珠单抗后出现免疫性膀胱炎的病例进行分析和讨论, 协助医师制订治疗措施。结果 医师采纳临床药师的意见和建议, 患者膀胱炎逐渐好转。结论 临床药师通过与医师协作, 对免疫性膀胱炎实施药学监护与干预, 为免疫相关性不良事件的药学监护、药师介入药物治疗提供方法和思路。

关键词: 卡瑞利珠单抗; 免疫性膀胱炎; 药学监护; 临床药师

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)01-0107-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.01.019

引用本文: 赵丽英, 嵇艳兰. 1 例卡瑞利珠单抗致免疫性膀胱炎的临床药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 107-111.

Pharmaceutical Care on a Patient with Immune-associated Cystitis Caused by Camrelizumab

ZHAO Liying, JI Yanlan(Department of Pharmacy, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the methods of drug treatment and pharmaceutical care for immune-associated cystitis induced by camrelizumab, and to improve the ability of pharmaceutical care of clinical pharmacists. **METHODS** An immune-associated cystitis, which occurred in a gastric cancer patient after taking chemotherapy combined with camrelizumab was analyzed and discussed. The clinical pharmacist assisted physicians in formulating treatment plan. **RESULTS** The physician adopted comments and suggestions of the clinical pharmacist, and the patient's cystitis was gradually improved. **CONCLUSION** By collaborating with physicians, the clinical pharmacist have implemented pharmaceutical care and intervention for immune-associated cystitis which providing methods and ideas for pharmaceutical care and drug therapy of immune-related adverse events.

KEYWORDS: camrelizumab; immune-associated cystitis; pharmaceutical care; clinical pharmacist

免疫治疗是一种新兴的肿瘤治疗方式, 尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂在肿瘤治疗中取得了突破性进展^[1]。免疫检查点抑制剂引起的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)^[2]与传统化疗引起的不良反应截然不同。irAEs 可能出现在全身任何部位, 但总体发生率比较低, 引起的大多数症状也是轻微的, 但如果临床缺乏足够的认识, 就会严重威胁生命。卡瑞利珠单抗是中国自主研发的人源化高亲和力 IgG4-κ 抗 PD-1 单克隆抗体, 用于治疗多种恶性肿瘤^[3], 通过阻断 PD-1 和 PD-L1、PD-L2 之间的相互作用, 从而阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应, 发挥肿瘤免疫作用^[4]。9 项卡瑞利珠单抗临床试验的综合数据表明, 大多数卡瑞利珠单抗接受者(97%)经历了不良事件, 其中 24%属于 3 级, 发生率≥10%的不良反应包括反应性毛细血管增生症、贫血、发热、乏力、甲状

腺功能减退症、蛋白尿、咳嗽^[3]; 3 级不良反应包括贫血、低钠血症、肺部感染、天门冬氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高、血胆红素升高、结合胆红素升高、肝功能异常、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、血小板计数降低、淋巴细胞计数降低、低钾血症、丙氨酸氨基转移酶升高、肺部炎症、血碱性磷酸酶升高、脂肪酶升高^[3]。张美玲^[5]报道了 1 例卡瑞利珠单抗致免疫检查点抑制剂相关性肺炎的病例, 该病例真实反映了卡瑞利珠单抗治疗期间出现的免疫性肺炎的临床表现、诊断评估、治疗经过、病情转归, 提示临床医务人员需高度重视此类药物可能引发的各种不良反应。检索相关文献, 发现免疫检查点抑制剂引发尿路相关的不良反应报道极少, 已有文献^[6-7]报道: 3 例患者使用 PD-1 抑制剂——纳武利尤单抗治疗一段时间后发生免疫性膀胱炎, 用糖

基金项目: 湖州市科学技术局公益性应用研究项目(2020GY46)

作者简介: 赵丽英, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 302838619@qq.com

皮质激素对症治疗症状缓解,停用PD-1抑制剂后症状消失。本研究通过1例胃癌患者使用化疗联合卡瑞利珠单抗治疗后出现免疫性膀胱炎的药学监护与干预,为免疫相关性不良事件的药学监护、药师介入药物治疗提供方法和思路。

1 病例资料

1.1 患者基本情况

患者,女,55岁,体质量42 kg,身高150 cm,因“胃癌术后15年,复发1月余,血尿10余天”于2019年9月29日入院。2004年6月行胃癌根治术,具体不详。2019年8月7日患者体检发现双侧淋巴结肿大,细胞学活检提示淋巴转移性肿瘤首先考虑。2019年8月15日PET-CT检查考虑多发转移。2019年8月19日行颈部淋巴结活检,病理提示:(右颈部淋巴结1)3/3枚淋巴结,浸润或转移性低分化癌;免疫组化,Her2(0)、CK7+、CK20-、CDx-2(+),ki-67(30%)、CEA+,考虑胃癌来源。2019年8月21日行SOX方案(注射用奥沙利铂150 mg, d1, q3w;替吉奥胶囊50 mg, bid, d1~14, q3w)联合注射用卡瑞利珠单抗(200 mg, d1, q3w)治疗。2019年9月7日患者突发腹痛,尿急尿痛,排尿困难伴血尿,尿液呈洗肉水色,偶有小血块,外院予注射用头孢西丁钠、注射用头孢地嗪钠抗感染后症状未缓解。

入院查体:NRS 0分,呼吸每分钟18次,体温36.9℃,脉搏每分钟95次,血压114/71 mmHg。右侧锁骨上可触及一肿大淋巴结,大小约1.5 cm×0.5 cm,质硬,活动度尚可,无触痛,余浅表淋巴结未触及肿大,心肺听诊无殊,腹部无压痛反跳痛,肝脾肋下未及,双下肢无水肿。

入院诊断:①急性泌尿系统感染;②胃癌伴多发转移。

1.2 治疗经过

9月30日(d2)血常规提示:白细胞计数 $13.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞计数 $12.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞百分数89.5%。尿常规提示:尿胆红素1+,尿隐血弱阳性,尿蛋白3+,白细胞酯酶弱阳性。医嘱予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g q8h ivgtt抗感染;塞来昔布胶囊200 mg qd po止痛;注射用白眉蛇毒血凝酶1 kU qd iv,氨甲环酸氯化钠注射液1 g qd ivgtt及云南白药胶囊0.25 g tid po改善出血;坦索罗辛缓释胶囊0.2 mg qd po及热淋清颗粒(无糖)4 g tid po缓解膀胱刺激症状。2019年

10月4日(d6)行膀胱镜检查提示膀胱炎考虑,予留置导尿,膀胱持续冲洗。2019年10月8日(d10)尿常规示:红细胞 $117.0 \cdot \mu L^{-1}$,白细胞 $1142.0 \cdot \mu L^{-1}$,尿隐血弱阳性,尿蛋白2+,白细胞酯酶3+,患者症状未缓解。临床药师根据患者症状及用药查阅相关资料,怀疑为卡瑞利珠单抗所致免疫性膀胱炎,与医师协商后建议加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg qd ivgtt改善症状,医师采纳。2019年10月18日(d20)再次行膀胱镜检查提示膀胱炎,活检病理提示:(膀胱组织)小片黏膜慢性炎,及炎性肉芽组织。10月21日(d23)将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠减量至20 mg qd ivgtt。2019年10月22日,患者无尿急、尿痛及血尿,未诉明显不适。排除化疗禁忌,行第2周期化疗,停用注射用卡瑞利珠单抗,具体为注射用奥沙利铂120 mg once ivgtt, d1;替吉奥胶囊50 mg bid po, d1~14。患者化疗后未出现尿急、尿痛及血尿。尿常规示:白细胞 $133.0 U \cdot L^{-1}$,白细胞酯酶弱阳性。具体相关用药见表1。

第3周仍停用卡瑞利珠单抗,仅行SOX方案化疗后,患者无尿急、尿痛及血尿。第4周期行SOX方案联合信迪利单抗后22 d再度出现血尿,2019年12月27日尿液分析提示:尿隐血2+;2020年1月1日尿液分析提示:尿隐血3+,予糖皮质激素冲击治疗后好转。

2 讨论

2.1 卡瑞利珠单抗致免疫性膀胱炎关联性评价

因缺乏特异性诊断标志物,目前免疫相关性不良事件的诊断仍为排他性诊断:①根据免疫检查点抑制剂的药动学研究^[8]:由于建立免疫应答需要一定的时间,免疫检查点抑制剂可能需要更长的时间才能检测到应答。经验表明,免疫治疗产生反应所需的时间通常以月为单位,其不良反应的发生通常在几周至数月之后。

根据患者实际用药情况,采用诺氏评估量表对该药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)进行相关性评价,按照设定好的10个问题依次作答,并给出各项评分,结果见表2。根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》中关联性评价标准^[9],可判断本例不良反应的关联性评价为“很可能”。而在卡瑞利珠单抗的说明书及相关文献中未提及膀胱炎类似不良反应,属于新的不良反应类型。

表 1 患者住院过程中相关用药

Tab. 1 Related used drugs for the patient during hospitalization

时间(2019 年)	入院天数/d	患者症状	相关用药情况或操作
8 月 21 日	外院	无明显不适	注射用奥沙利铂 替吉奥胶囊 注射用卡瑞利珠单抗
9 月 7 日	外院	腹痛, 尿急尿痛, 排尿困难伴血尿, 尿液呈洗肉水色, 偶有小血块	注射用头孢西丁钠 注射用头孢地嗪钠
9 月 30 日	2	血尿	注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(d2~18, d20~24) 氨甲环酸氯化钠注射液(d2, d20~23) 塞来昔布胶囊(d2~5)
10 月 2 日	4	血尿	云南白药胶囊(d4~27) 注射用白眉蛇毒血凝酶(d4~18, d20~23)
10 月 4 日	6	尿频、尿急、尿痛, 偶有带血丝絮状物	予留置导尿, 膀胱持续冲洗
10 月 9 日	11	尿频、尿痛症状未缓解	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(d11~22: 40 mg; d23~27: 减量 20 mg)
10 月 18 日	20	尿频、尿痛症状缓解, 无肉眼血尿	继续当前药物治疗
10 月 22 日	24	无尿急尿痛及血尿	注射用奥沙利铂 替吉奥胶囊 氯化钾缓释片 盐酸帕洛诺司琼注射液 复方甘草酸苷注射液
10 月 25 日	27	无尿急尿痛及血尿	出院

表 2 卡瑞利珠单抗致免疫性膀胱炎的诺氏评估结果

Tab. 2 Naranjo's evaluation of immune-associated cystitis caused by Camrelizumab

相关问题	得分情况				评分理由
	是	否	未知	得分	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告	+1	0	0	0	国内外文献及说明书均未提到该 ADR
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2	患者出现膀胱炎是在使用该药后产生
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1	患者在第 2、3 周期停用该药后未出现该 ADR
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	患者未再次用药
5. 是否存在其他原因单独引起该 ADR?	-1	+2	0	+2	其他药物没有报道膀胱炎这类不良反应
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	患者未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未检查
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	患者未增加或者减少剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	+1	第 4 周期换用同种类型的 PD-1 抑制剂信迪利单抗后 22 d 再次出现血尿
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1	实验室检查和影像学检查都可证实该 ADR
总分值	7 分				

注: 不良反应可能性分段, 总分值 ≥ 9 分, 确定的; 5~8 分, 很可能的; 1~4 分, 可能的; ≤ 0 , 可疑的。

Note: Classification of adverse reaction possibility, total score ≥ 9 , definite; 5~8, probable; 1~4, possible; ≤ 0 , doubtful.

2.2 卡瑞利珠单抗在进展期胃、胃食管结合部癌中的应用

目前, 卡瑞利珠单抗在中国获批的适应证: 用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者的治疗; 用于既往接受过索拉非尼治疗和(或)含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗; 联合培美曲塞和卡铂适用于表皮生长因子受体基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗; 用于既往接受

过一线化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞癌患者的治疗。目前尚未批准用于治疗进展期胃/胃食管结合部癌, 但在胃/胃食管结合部癌中已开展了相关的临床试验。

在一项开放标签、剂量递增(Ia 期)和扩展研究(Ib 期)^[10]中, 共纳入 25 名既往治疗无效的胃/胃食管结合部癌患者, 接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗。在 Ia 期, 患者($n=15$)接受卡瑞利珠单抗(200 mg q2w)联合阿帕替尼(125~500 mg qd), 直到出现不可耐受的毒性或疾病进展。在 Ib 期, 患者

接受卡瑞利珠单抗和阿帕替尼(Ia 期确定的最大耐受剂量为 250 mg·d⁻¹)治疗。在 23 例可评估的胃/胃食管结合部癌患者中, 客观缓解率为 17.4% (95%CI: 5.0%~38.9%), 疾病控制率为 78.3% (95%CI: 56.3%~92.5%)。在 7.6 个月的中位随访时间内, 中位无进展生存期为 2.9 个月(95%CI: 2.5~4.2 个月), 总生存期的中位数为 11.4 个月。

在一项更为广泛的 I 期剂量递增和扩展研究中, 纳入了 30 例复发或转移性胃/胃食管结合部癌患者, 以 60 mg 的卡瑞利珠单抗进行治疗, 并逐步增加至 200 和 400 mg(第 1 次给药后间隔 4 周进行 2 次给药, 后续每 2 周给药 1 次), 直到出现无法耐受的不良反应, 确认疾病进展, 死亡或撤回同意为止。数据截止到 2017 年 11 月 6 日, 中位随访时间和治疗持续时间分别为 28.7 周和 11.2 周, 其中 4 例患者仍在接受卡瑞利珠单抗治疗。在 30 例可评估患者中, 客观反应率为 23.3%, 疾病控制率为 43.3%。中位无进展生存期为 8.0 周, 中位反应持续时间为 36.1 周。此研究表明, 卡瑞利珠单抗在进展期胃癌、胃食管结合部癌中具有可观的抗肿瘤活性。

在 1 项多中心、开放标签的 II 期试验中, Peng 等^[11]评估了卡瑞利珠单抗联合卡培他滨+奥沙利铂(CAPOX), 随后卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼作为晚期或转移性胃/胃食管结合部癌的一线联合方案。人类表皮生长因子受体 2 阴性晚期或转移性胃/胃食管结合部癌患者接受初始卡瑞利珠单抗联合 CAPOX 方案治疗 4~6 个周期, 无进展性疾病患者后续接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗, 主要研究终点是客观反应率。结果显示, 所有 48 例入选患者均纳入疗效和安全性分析。此种联合方案的客观反应率为 58.3%(95%CI: 43.2~72.4), 中位反应持续时间为 5.7 个月(95%CI: 4.4~8.3), 中位总生存期分别为 14.9 个月(95%CI: 13.0~18.6), 中位无进展生存期分别为 6.8 个月(95%CI: 5.6~9.5)。

2.3 免疫检查点抑制剂致免疫性膀胱炎的机制和治疗原则

免疫检查点抑制剂在增强细胞免疫抗肿瘤效应的同时, 也可能增强机体正常的免疫反应, 从而导致免疫耐受失衡, 出现 irAEs。免疫相关性膀胱炎在临床上很少见, 药师建议: NCCN 指南 2019 年免疫治疗相关毒性的管理^[12]中未见免疫相关性

膀胱炎的治疗原则, 但指南中指出, 皮质类固醇早期干预是大多数 irAEs 最关键的措施, 尚无证据显示使用皮质类固醇治疗 irAEs 会降低抗肿瘤的疗效。医师采纳该建议。

目前国内还没有针对 irAEs 的特定分级标准, 参考美国国立癌症研究所常见不良事件评价标准第 5 版, 该患者可判定为 3 级非传染性膀胱炎。在美国临床肿瘤学会实践指南关于免疫检查点抑制剂治疗患者 irAEs 的处理办法^[14]中明确指出: 对于大多数免疫治疗相关的 2 级毒性, 可以暂停免疫检测点抑制剂的治疗, 使用皮质类固醇改善症状。待症状恢复到 1 级及以下时可考虑恢复免疫检查点抑制剂的使用, 但对于毒性症状呈现早发性的患者, 恢复用药需要慎重考虑。对于 3 级毒性通常需要暂停免疫抑制剂并开始大剂量皮质类固醇(泼尼松 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹或甲基泼尼松龙 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗, 皮质类固醇应在至少 4~6 周的时间内逐渐减量, 一些难治性病例可能需要英夫利昔单抗或其他免疫抑制疗法。该患者体质量 42 kg, 药师建议甲泼尼龙琥珀酸钠针的起始剂量为 40 mg, 医师采纳。同时给予经验性抗感染治疗^[13]。患者应用糖皮质激素 13 d 后尿急、尿痛等症状明显改善, 偶见血尿, 提示激素治疗有效。

综上所述, 临床药师通过对此病例的监护和干预, 从以下 2 方面为临床提供全面的药学监护及更专业的药学服务: ①提醒临床及时发现不良反应, 做好药学监护, 如 PD-1 抑制剂说明书中的不良反应涉及到多个组织、器官, 包括肺、肝、甲状腺、肠等, 药师应及时提醒临床做好预防和开展药学监护; ②介入不良反应治疗计划的制订, 在前沿药物使用前, 临床药师需及时、全面汇总药物信息, 提供合理循证建议, 优化治疗方案。随着免疫检查点抑制剂在临床上的逐渐应用, 越来越多的患者可能出现 irAEs。虽然 irAEs 发生率不如传统化学疗法所见的不良事件高, 但他们可以累及身体各个组织和器官, 有必要研究大样本病例建立 irAEs 的临床表现和治疗方法, 这有望指导更好的预后。

REFERENCES

- [1] HUANG L F, DI Y, XU X H, et al. Optimal management of immune-related adverse events associated with PD-1/PD-L1 inhibitors immunotherapy[J]. Chin J Drug Appl Monit(中国药物应用与监测), 2017, 14(3): 177-182.

- [2] CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 559-574.
- [3] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: First global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361.
- [4] ALSAAB H O, SAU S, ALZHRANI R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome[J]. *Front Pharmacol*, 2017(8): 561.
- [5] 张美玲. 卡瑞利珠单抗致免疫检查点抑制剂相关性肺炎 1 例[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(10): 1224-1225.
- [6] OZAKI K, TAKAHASHI H, MURAKAMI Y, et al. A case of cystitis after administration of nivolumab[J]. *Int Cancer Conf J*, 2017, 6(4): 164-166.
- [7] SHIMATANI K, YOSHIMOTO T, DOI Y, et al. Two cases of nonbacterial cystitis associated with nivolumab, the anti-programmed-death-receptor-1 inhibitor[J]. *Urol Case Rep*, 2018(17): 97-99.
- [8] PENNOCK G K, WATERFIELD W, WOLCHOK J D. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: How different are these from conventional treatment responses?[J]. *Am J Clin Oncol*, 2012, 35(6): 606-611.
- [9] 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.
- [10] HUANG J, MO H, ZHANG W, et al. Promising efficacy of SHR-1210, a novel anti-programmed cell death 1 antibody, in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer in China[J]. *Cancer*, 2019, 125(5): 742-749.
- [11] PENG Z, WEI J, WANG F, et al. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3069-3078.
- [12] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2019[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255-289.
- [13] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.

收稿日期: 2020-10-28

(本文责编: 李艳芳)