

替雷利珠单抗致免疫性心肌炎二例

邹娟^{1,3}, 谌甜甜², 魏安华^{3*}

1. 武汉科技大学附属天佑医院 药学部, 武汉 430064; 2. 湖南旺旺医院 药学部, 长沙 410016; 3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 药学部, 武汉 430033

【摘要】 2例肿瘤患者在应用替雷利珠单抗进行免疫治疗的第2个周期时, 出现不适症状和明显的心肌肌钙蛋白 I (cTn I) 升高现象(最高分别为495.0和238.5 ng/L)。经临床药师与医师评估, 考虑2例患者为替雷利珠单抗所致的免疫性心肌炎, 后立即停止免疫治疗, 对症给予激素或联合免疫球蛋白治疗, 患者症状逐渐缓解, 实验室指标恢复正常。临床应用替雷利珠单抗类免疫治疗药物时, 应高度关注心脏相关严重药物不良反应, 临床药师应常规开展药学监护, 一旦发生, 应协助医师进行原因分析并调整治疗方案, 减轻不良反应对患者的影响。

【关键词】 替雷利珠单抗; 免疫性心肌炎; 免疫检查点抑制剂; 抗肿瘤药物

【中图分类号】 R979.1; R969.3

【文献标识码】 B **【文章编号】** 1672-3384(2023)09-0087-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.016

Immune-related myocarditis caused by tislelizumab: a report of two cases

ZOU Juan^{1,3}, CHEN Tian-tian², WEI An-hua^{3*}

1. Department of Pharmacy, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China; 2. Department of Pharmacy, Hunan Want Want Hospital, Changsha 410016, China; 3. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430033, China

【Abstract】 In the second cycle of immunotherapy with tislelizumab, 2 tumor patients developed symptoms of discomfort and significant cardiac troponin I (cTn I) elevation (the highest values were 495.0 ng/L and 238.5 ng/L, respectively). According to the evaluation of clinical pharmacists and physicians, 2 patients were considered as immune-related myocarditis caused by tislelizumab, and the immunotherapy was immediately discontinued. Symptomatic treatment with hormone or combined immunoglobulin gradually relieved the patient's symptoms, and the laboratory indicators returned to normal. In the clinical application of tislelizumab immunotherapy drugs, attention should be paid to cardiac-related serious adverse drug reactions, and pharmacists should routinely carry out pharmaceutical care, and when it occurs, assist clinicians to analyze the cause and adjust the treatment plan to reduce the impact of adverse reactions on patients, so as to reduce potential influences.

【Key words】 tislelizumab; immune-related myocarditis; immune checkpoint inhibitors; antineoplastic agents

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的出现改变了肿瘤治疗的格局, 但免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 也随之出现。替雷利珠单抗是 PD-1 抑制剂, 常见的 irAEs 主要涉及皮肤软组织、内分泌系统、消化系统、

泌尿系统及心血管系统, 其中以相关心血管不良反应事件报道较少^[1]。本文分析2例应用替雷利珠单抗进行治疗第2个周期时导致的免疫性心肌炎病例, 探讨可能发生的机制及治疗方法, 以期为临床用药安全提供循证证据。

基金项目: 湖北省卫生健康委科研项目 (WJ2023F004)

*通信作者: 魏安华, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: ahwei0716@163.com

1 病例介绍

病例1:患者,男,64岁,结肠癌4年余,于2016年9月21日行腹腔镜辅助右半结肠+肝IV段肿瘤切除术。术后采用奥沙利铂联合卡培他滨诱导化疗6周期(21 d为1个周期),复查发现肝脏转移,后更改化疗方案为17周期(21 d为1个周期)的伊利替康联合卡培他滨。2021年6月18日于华中科技大学同济医学院附属同济医院治疗,实验室检查:心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I)、肌红蛋白(myoglobin, Myo)和肌酸激酶MB型同工酶(creatine kinase-MB isoenzyme, CK-MB)均未见异常。7月9日,患者行呋喹替尼(口服,5 mg/次,1次/d,连服3周,停1周,28 d为1个周期)联合替雷利珠单抗(静脉滴注,200 mg/次,第1天,21 d为1个周期)第1个周期的免疫治疗;7月29日,行第2个周期免疫治疗时,患者收治入院。患者既往有慢性肾功能不全和前列腺增生病史5年,并于7年前行肛管血管瘤切除术;无其他慢性病史,无过敏史。入院体检:体温36.3℃,血压118/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心率78次,呼吸20次。体格检查未见明显异常。实验室检查:糖链抗原19.00~967.49 U/mL,甲胎蛋白9.51 ng/mL,癌胚抗原15.63 ng/mL,超敏C反应蛋白5.1 mg/L, cTn I 93.8 ng/L,其余检验指标均在正常范围。

病例2:患者,女,70岁,肺癌6年余,于6年前行右肺肿瘤切除术,病理显示浸润性腺癌,术后口服安罗替尼片,期间未诉特殊不适。2022年8月14日于华中科技大学同济医学院附属同济医院治疗,入院时无特殊不适,实验室检查:cTn I、Myo、CK-MB及氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)均正常,心电图及心脏彩超未见明显异常。患者行替雷利珠单抗(静脉滴注,200 mg/次,第1天,21 d为1个周期)第1个周期的免疫治疗。9月5日,门诊检查cTn I 238.5 ng/L,其他无特殊不适,门诊以“发现cTn I升高1 d余”收入住院。患者既往无特殊病史,否认高血压、糖尿病等病史,否认传染病史,否认药物、食物过敏史。入院体检:体温36.2℃,血压180/108 mm Hg,心率94次,呼吸20次,其他均未见异常。实验室检查:NT-proBNP 1156 ng/L, cTn

I 238.5 ng/L;心电图检查:窦性心律,T波异常,QTc间期延长。

2 治疗经过

病例1:患者住院次日复查心肌酶谱提示cTn I 495.0 ng/L, Myo 373.6 pg/mL, CK-MB 8.3 ng/mL。临床药师协助医师分析患者病情,考虑为免疫抑制剂导致的免疫性心肌炎,建议停止替雷利珠单抗,给予注射用甲泼尼龙(80 mg/次,2次/d,静脉滴注,连续治疗5 d)、注射用磷酸肌酸(2 g/次,1次/d,静脉滴注,连续治疗16 d)、曲美他嗪缓释片(35 mg/次,2次/d,口服,连续治疗16 d)等对症支持治疗。2021年8月4日,患者复查心肌酶谱提示较前有所下降(cTn I 247.0 ng/L, Myo 211.3 ng/mL, CK-MB 4.9 ng/L),注射用甲泼尼龙减量至40 mg/次,1次/d,连续治疗11 d。8月18日,复查cTn I较前下降至82.2 ng/L,停用注射用甲泼尼龙,改用醋酸泼尼松片(40 mg/次,1次/d,口服,连续治疗2 d),患者病情稳定,无明显不适,予以出院,继续给予醋酸泼尼松片40 mg维持治疗。随后患者再次入院,复查cTn I正常,更换其他抗肿瘤治疗方案,未再出现心脏相关不良反应。

病例2:经临床药师与医师分析患者病情,同样考虑为免疫抑制剂导致的免疫性心肌炎,遂停止第2个周期的替雷利珠单抗免疫治疗,改为口服安罗替尼片,同时予以注射用甲泼尼龙(40 mg/次,1次/d,静脉滴注)和人免疫球蛋白(10 g/次,1次/d,静脉滴注)等对症支持治疗,3 d后复查cTn I明显下降,为19.0 ng/L。2022年9月9日,患者无特殊不适,予以出院。随后患者采用其他化疗方案,cTn I等指标均在正常范围内,其他检查也未见异常。

3 讨论

3.1 药物与不良反应的关联性评价

根据我国药品不良反应监测中心的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)关联性评价方法^[2]对2例患者出现的心肌炎进行分析评判:①2例患者既往均无任何心血管病史,发生不良反应前的各种化疗方案均未出现心肌损伤相关不良反应,计划替雷利珠单抗免疫治疗前,患者cTn I、Myo、CK-MB以及

NT-proBNP等心肌损伤相关指标均在正常范围内,但在应用替雷利珠单抗治疗第1个周期结束后,出现cTn I明显升高的情况,说明患者发生的心肌炎与替雷利珠单抗有明显的时间关联性。②替雷利珠单抗药品说明书标明偶见心肌炎、心律不齐等心血管相关不良反应^[3],同时已有文献报道替雷利珠单抗可引起免疫性心肌炎,其发生时间多在用药20 d后(第1个周期或第2个周期)^[4-5],与本研究2例患者不良反应的发生时间高度吻合。③病例1中联合化疗药物呋喹替尼为血管内皮细胞生长因子抑制剂类靶向药物,通过抑制肿瘤血管新生,发挥抗肿瘤作用^[6]。2018年9月,呋喹替尼在我国正式上市,主要不良反应包括高血压、手足综合征、乏力、食欲下降、蛋白尿、发声障碍、促甲状腺激素升高、腹泻、肝功能异常等^[7-8],心肌炎鲜有报道。呋喹替尼联合免疫抑制剂治疗结直肠癌,可以增强免疫治疗效果,且未见严重不良事件增加的风险^[9-10]。④本研究2例患者在停用替雷利珠单抗治疗后,心肌损伤标志物逐渐恢复正常,在更换其他抗肿瘤治疗方案后,均未再次发生心肌炎相关不良反应。因此,临床药师考虑2例患者发生的心肌炎很可能为替雷利珠单抗所致。

3.2 替雷利珠单抗不良反应及相关机制

替雷利珠单抗是我国自主研发的PD-1抑制剂,目前报道替雷利珠单抗所致ADR累及身体各个器官,最常见的ADR($\geq 10\%$)为疲乏、皮疹、甲状腺功能减退等^[1],而免疫性心肌炎(0.2%)鲜有报道^[1,9]。ICIs诱发的免疫性心肌炎发生机制可能为心肌细胞被活化的T细胞靶向,产生自身抗体,导致心肌细胞浸润和纤维化,心脏自我保护机制失调,诱发心肌炎^[11]。也有学者认为,可能与机体免疫耐受下调有关^[12]。目前关于PD-1所致免疫性心肌炎发生机制仍需进一步分析和探讨。

3.3 替雷利珠单抗致免疫性心肌炎的治疗方案

当发生ICIs相关性心肌炎,其治疗原则主要包括停止ICIs,减轻炎症、增强免疫,支持治疗3方面^[13]。目前,相关指南建议应用甲泼尼龙1~2 mg/kg,病情改善后开始减量,重症或难治患者建议静脉给予甲泼尼龙500~1000 mg/d冲击治疗,直至患者病情稳定^[14]。除糖皮质激素外,其他可供选择的免疫调节治疗药物分

为化学药物、生物制剂和免疫球蛋白三类。本研究2例患者在给予激素、免疫球蛋白和营养心肌等治疗后,病情均明显好转,直至出院。

综上所述,临床需高度重视PD-1抑制剂类抗肿瘤药物诱发的心肌损伤,需早期识别,及时干预;临床药师需加强用药监护,协助医师及时识别和评估ADR,提出处置策略,保障肿瘤患者的用药安全。

【参考文献】

- [1] Lee A, Keam SJ. Tislelizumab: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(6): 617-624.
- [2] 刘建平,邢建民.循证的药品不良反应评价方法[J].*中国药物警戒*, 2010, 7(1): 12-15.
- [3] Bei G. Tislelizumab: China prescribing information (Chinese) [EB/OL]. (2020-03-10) [2023-04-15]. <http://drugs.medlive.cn/drugref/html/21697.shtml>.
- [4] Hu X, Wei Y, Shuai X. Case report: glucocorticoid effect observation in a ureteral urothelial cancer patient with ict-associated myocarditis and multiple organ injuries[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 799077.
- [5] 刘佳佳,王媛媛,何桂林,等.替雷利珠单抗致免疫性心肌炎1例[J].*医药导报*, 2023, 42(4): 606-608.
- [6] Shirley M. Fruquintinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(16): 1757-1761.
- [7] Li J, Qin S, Xu RH, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESKO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(24): 2486-2496.
- [8] 林静,王年飞,吴秀伟,等.呋喹替尼不良反应及其与疗效的相关性[J].*医药导报*, 2021, 40(7): 943-947.
- [9] Wang Y, Wei B, Gao J, et al. Combination of fruquintinib and anti-PD-1 for the treatment of colorectal cancer[J]. *J Immunol*, 2020, 205(10): 2905-2915.
- [10] 陈璐璐,张利苹,李静文,等.程序性死亡受体1抑制剂联合呋喹替尼后线治疗转移性结直肠癌的临床疗效和安全性研究[J].*中国全科医学*, 2023, 26(18): 2262-2267.
- [11] 李松珊,曹慧丽,赵娅敬,等.程序性死亡受体1抑制剂相关性心肌炎研究进展[J].*中国心血管病研究*, 2022, 20(7): 662-666.
- [12] Sławiński G, Wrona A, Dąbrowska-Kugacka A, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity in patients treated for non-small lung cancer: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7195.
- [13] Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5): 854-868.
- [14] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, 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:2023-05-11

本文编辑:张真真