

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.031

1 例卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎并文献分析

张 维,艾 超,冀召帅,张雅鑫,毛乾泰[△]

(清华大学附属北京清华长庚医院·清华大学临床医学院药学部,北京 102218)

摘要:目的 分析卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的临床特点及诊治方案。方法 分析1例应用卡瑞利珠单抗治疗肝细胞癌诱发免疫相关性心肌炎的病例,检索相关文献,总结其临床特点及诊治方案。结果 该例患者免疫相关性心肌炎可能为卡瑞利珠单抗所致药品不良反应。其发生机制可能与T淋巴细胞激活过程平衡被打破,导致部分器官或组织内免疫反应异常增强,损害正常组织或器官有关。结论 应用卡瑞利珠单抗治疗过程中,需关注患者的临床症状和心肌酶谱等相关基线检查,并进行心功能等常规监测,鉴别其可能导致的免疫相关性心肌炎;一旦发生免疫相关性不良反应,应根据其严重程度及时完善心功能相关检查,并给予大剂量激素,同时警惕再次给药后的复发致死风险。

关键词:卡瑞利珠单抗;免疫检查点抑制剂;免疫相关性心肌炎;药品不良反应;药学监护

中图分类号:R95;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)17-0118-04

Immune - Associated Myocarditis Induced by Camrelizumab: A Case Report and Literature Analysis

ZHANG Wei, AI Chao, JI Zhaoshuai, ZHANG Yaxin, MAO Qiantai

(Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital Affiliated to Tsinghua University · School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing, China 102218)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics, diagnosis and treatment of immune - associated myocarditis induced by camrelizumab. **Methods** A case of immune - associated myocarditis induced by hepatocellular carcinoma treated with camrelizumab was analyzed, and relevant literature was searched to summarize the clinical characteristics, diagnosis and treatment of this disease. **Results** The immune - associated myocarditis of the patient might be an adverse drug reaction induced by camrelizumab, and its mechanism might be related to the abnormal enhancement of immune response in some organs or tissues and the damage of normal tissues or organs induced by the imbalance of T lymphocyte activation process. **Conclusion** During the application of camrelizumab, it is necessary to pay attention to the clinical symptoms and related baseline examinations such as myocardial enzyme spectrum of patients, and carry out routine monitoring such as cardiac function examination to identify the immune - associated myocarditis that may be induced by camrelizumab. Once a patient has immune - associated adverse reactions, we should carry out cardiac function examination according to the severity of the above adverse reactions, and give large doses of hormones. At the same time, we should be vigilant the risk of death induced by recurrence after readministration.

Key words: camrelizumab; immune checkpoint inhibitors; immune - associated myocarditis; adverse drug reaction; pharmaceutical care

卡瑞利珠单抗为程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂,经国家药品监督管理局(NMPA)批准用于典型霍奇金淋巴瘤、晚期肝细胞癌(HCC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、食管鳞癌和鼻咽癌,是目前国内获批适应证最多、临床应用广泛的免疫检查点抑制剂(ICIs)^[1]。免疫相关不良事件(irAE)为其最常见不良反应,主要表现为反应性皮肤毛细血管增生症(77.4%)、内分泌疾病(32.9%)、肝炎(10.5%)、皮肤不良反应(6.7%)、免疫相关性肺炎(4.1%)、血小板减少症(1.5%)、肾炎(1.0%)、腹泻及结肠炎(0.9%)、心肌炎(0.2%)等^[1]。现报道1例应用卡瑞利珠单抗治疗HCC诱发免疫相关性心肌炎的患者,并对国内外已公开发表卡瑞利珠单抗引起不良反应的文献进行总结,为其临床合理用药提供参考。

1 临床资料

患者,男,55岁,身高174 cm,体质量82.5 kg,体质量指数(BMI)27.25 kg/m²。2021年1月16日,无诱因突发右季肋区剧烈疼痛伴大汗。就诊行腹部CT检查示:肝内多发占位、侵犯胆囊、门静脉癌栓、腹腔转移,胆囊多发结石伴胆囊炎。肝占位穿刺活检示:HCC,乙型肝炎表面抗原阳性[HBsAg(+)]。基因检测示:高频率微卫星不稳定型(MSI-H),高肿瘤突变负荷(TMB-H)。2月10日,开始于外院行PD-1抑制剂治疗,共3次,间隔21 d 1次,第1次为信迪利单抗,第2次、第3次为卡瑞利珠单抗,剂量不详;甲磺酸仑伐替尼胶囊,每次12 mg,每日1次,口服;替吉奥胶囊,每次40 mg,每日2次,口服;富马酸替诺福韦二吡呋酯片,每次300 mg,每日1次,口服,抗乙型肝炎病毒(HBV)治疗。3月16日,出现四肢

第一作者:张维,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zwa00900@btch.edu.cn。

[△]通信作者:毛乾泰,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)mqta02706@btch.edu.cn。

肌肉酸痛,逐渐蔓延至全身,出现全身乏力。3月20日,查肌酸激酶(CK)、心肌酶均无明显异常,未处理,之后出现畏光、视物重影、右眼睑下垂,无胸痛、呼吸困难等不适。3月30日,自觉症状加重,外院就诊查生化全项示:CK 5 689 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)757.1 U/L,肌酸激酶MB型同工酶(CK-MB)211 ng/mL。心电图示:窦性心律,正常心电图。4月2日,入我院治疗。既往无特殊病史,否认高血压、糖尿病、肾病史,否认肝炎、结核等传染病史,否认外伤、手术及输血史,否认药物、食物过敏史。

入院主诉:右季肋区疼痛2月余,肌肉酸痛20余天。体格检查示:体温36.5℃,脉搏88次/分,呼吸频率20次/分,血压150/99 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);皮肤巩膜无黄染,肝掌(+),心肺听诊(-),肝脏剑突下8 cm、边缘钝、质韧、触痛(+),肝脾肋下未触及,移动浊音(-),双下肢不肿。实验室检查示:心肌损伤标志物组合,CK 6 880 U/L,CK-MB 181.7 ng/mL,肌红蛋白(Myo) 2 233 ng/mL,超敏肌钙蛋白T(hs-TnT) 0.824 ng/mL;生化全项示:丙氨酸氨基转移酶204.2 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶325.7 U/L,碱性磷酸酶148.6 U/L,腺苷脱氨酶25.5 U/L,白蛋白33.8 g/L,总胆汁酸12.2 μmol/L,CK 7 237.8 U/L,LDH 892 U/L,免疫球蛋白G 18.83 g/L,淀粉酶(血)200.1 U/L。肾功能、电解质、凝血功能、血脂均未见明显异常。入院诊断:免疫治疗相关心肌炎;肌炎;肝恶性肿瘤;低蛋白血症;肝功能异常。

处置与转归:入院后予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠1 g,每日1次,静脉滴注(4月2日至4日)。4月2日,实验室检查心肌损伤标志物组合示:氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP) 28.03 pg/mL,hs-TnT 0.824 ng/mL,CK 6 880 U/L,CK-MB 181.7 ng/mL。4月5日,复查心肌损伤标志物组合示:NT-proBNP 563.2 pg/mL,hs-TnT 0.209 ng/mL,CK 334 U/L,CK-MB 17.85 ng/mL。调整注射用甲泼尼龙琥珀酸钠为120 mg,每日1次,静脉滴注(4月5日至6日)。4月8日,复查心肌损伤标志物组合示:hs-TnT 0.651 ng/mL,CK 189 U/L,CK-MB 45.15 ng/mL。考虑hs-TnT升高至0.651 ng/mL,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠加量至480 mg,每日1次,静脉滴注(4月8日);500 mg,每日1次,静脉滴注(4月9日至11日),患者hs-TnT缓慢下降。4月12日,复查心肌损伤标志物组合示:hs-TnT 0.424 ng/mL,CK 131 U/L,CK-MB 38.03 ng/mL,调整注射用甲泼尼龙琥珀酸钠为160 mg,每日1次,静脉滴注(4月13日至14日)。4月14日,复查心肌损伤标志物组合示:hs-TnT 0.458 ng/mL,CK 129 U/L,CK-MB 36.72 ng/mL。患者hs-TnT再

次升高,经心脏内科、放射治疗科、肝胆移植中心会诊,4月14日及16日分别行血浆置换治疗,置换量为2 000 mL,加用静注人免疫球蛋白20 g(4月13日至24日),30 g(4月25日至5月4日),每日1次,静脉滴注。注射用甲泼尼龙琥珀酸钠调整为120 mg,每日1次,静脉滴注(4月19日至29日)。4月20日,复查心肌损伤标志物组合示:NT-proBNP 1792 pg/mL,hs-TnT 0.369 ng/mL,CK 104 U/L,CK-MB 11.57 ng/mL。4月28日,复查心肌损伤标志物组合示:hs-TnT 0.252 ng/mL,CK 65 U/L,CK-MB 10.77 ng/mL,各项指标均较前降低。4月30日,将糖皮质激素更改为醋酸泼尼松片40 mg,每日1次,口服(4月30日至5月6日);35 mg,每日1次,口服(5月7日至9日)。患者右眼睑下垂,考虑为重症肌无力,予溴吡斯的明片60 mg,每6 h 1次,口服(4月7日至5月9日)。经糖皮质激素、静注人免疫球蛋白、溴吡斯的明等治疗后,患者肌痛缓解,CK水平降至正常,右眼睑下垂轻度改善。5月9日,复查心肌损伤标志物组合示:NT-proBNP 61.28 pg/mL,hs-TnT 0.12 ng/mL,CK 35 U/L,CK-MB 6.18 ng/mL。考虑患者病情平稳,出院继续口服醋酸泼尼松片35 mg,每日1次,1周减5 mg,减至20 mg时每2周减5 mg,直至停药。患者住院期间心肌损伤标志物水平变化见图1。

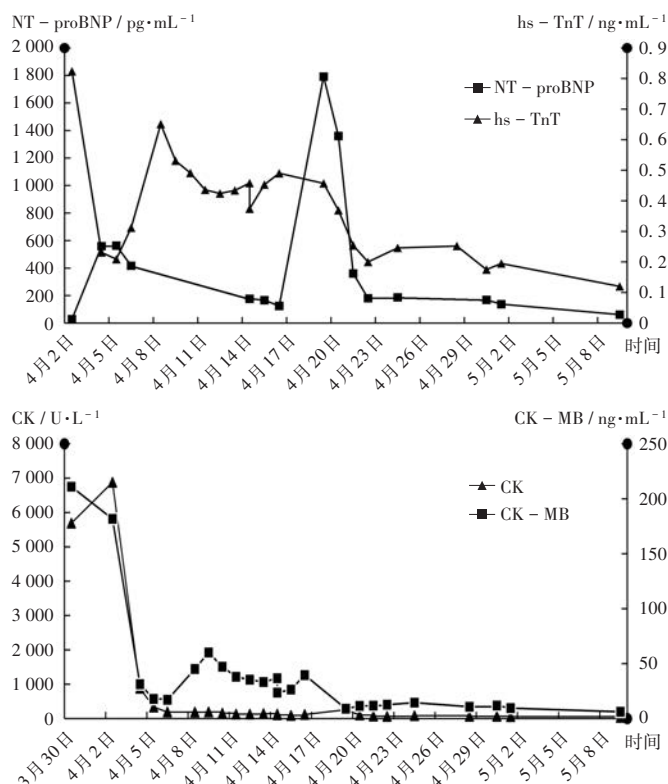


图1 2021年患者住院期间心肌损伤标志物水平变化
Fig. 1 Changes of myocardial damage marker levels in patients during hospitalization in 2021

2 讨论

2.1 药品不良反应相关性分析

此例患者为中年男性,既往无心脏疾病史。使用卡瑞利珠单抗1个月后出现心肌炎,合用仑伐替尼、替吉奥胶囊和富马酸替诺福韦二吡呋酯片。仑伐替尼和富马酸替诺福韦二吡呋酯片再次使用后未出现心肌炎相关症状体征及检验检查异常,替吉奥胶囊无心肌炎相关报道,考虑与上述3种口服药品相关的可能性不大。患者第1次使用信迪利单抗距心肌炎发生2个月有余,用药后未出现肌痛、乏力等相关症状,之后2次更换为卡瑞利珠单抗,用药后出现肌肉酸痛、乏力,心肌酶谱异常。信迪利单抗有引发心脏毒性的可能,引起免疫相关性心脏毒性至首次使用发生的中位时间为22 d(20~368 d),中位持续时间为71 d(2~131 d),故不能完全排除信迪利单抗引发心肌炎的可能。使用国家药品不良反应监测中心制订的因果判断准则评价上述病例不良反应的因果关系,考虑心肌炎“可能”由卡瑞利珠单抗所致。

2.2 卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的发生机制

卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎的机制尚不完全清楚。GRABIE等^[2]的研究表明,PD-1缺失可能通过介导T淋巴细胞对抗原刺激的增殖反应的失调,而增强心肌炎的病理表现^[3]。ICIs主要以细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4),以及PD-1和程序性死亡配体-1(PD-L1)抗体为代表^[4]。治疗过程中出现irAE可能是由于T淋巴细胞的活化平衡被破坏,导致某些器官或组织的免疫反应异常增强,损伤正常的组织或器官。

2.3 卡瑞利珠单抗药品不良反应文献分析

检索中国知网(CNKI)、万方、PubMed等数据库,检索主题为“卡瑞利珠单抗”“不良反应”“个案”。截至2022年3月15日,共检索到卡瑞利珠单抗个案报道27篇^[5-31],涉及患者34例,发生的药品不良反应为反应性毛细血管增生症11例(32.35%)^[5-11],免疫相关性心肌炎8例(23.53%)^[12-17],免疫相关性肺炎6例(17.65%)^[18-23],皮疹3例(8.82%)^[24-25],甲状腺功能异常2例(5.88%)^[26-27],血小板减少合并酮症酸中毒1例(2.94%)^[28],白塞病样病变1例(2.94%)^[29],肝功能损伤1例(2.94%)^[30],中毒性表皮坏死松解症1例(2.94%)^[31]。其药品说明书显示,不良反应数据来自10项共1116例患者接受卡瑞利珠单抗单药治疗的临床研究,发生免疫相关性心肌炎3例(0.27%),其中1级2例(0.18%)、5级1例(0.09%);心肌炎发生的中位时间为1.1个月;2例(66.67%)患者接受了高剂量皮质类固醇(≥ 40 mg泼尼松等效剂量),起始剂量分别为100 mg和112.5 mg,给

药持续时间分别为1 d和0.4个月,病情均缓解,至缓解的时间分别为1.4个月和3.1个月。

收集美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)中2019年第1季度至2022年第1季度有关卡瑞利珠单抗的不良反应报告101份,涉及患者101例。其中,irAE 13例(12.87%),免疫相关不良反应中免疫相关性心肌炎4例(3.96%),免疫相关性肝炎4例(3.96%),免疫相关性肺部疾病4例(3.96%),免疫相关性肾脏疾病2例(1.98%),免疫相关性下垂体炎1例(0.99%),免疫相关性小肠结肠炎1例(0.99%),免疫相关性甲状腺功能减退1例(0.99%)。上述不良反应在药品说明书中均有记载。

2.4 本例患者免疫相关性心肌炎治疗分析

该患者于3月16日最初出现乏力,肌肉酸痛时由于CK、心肌酶未出现明显异常,未引起重视,半个月后症状逐渐加重,并出现右眼睑下垂情况,考虑可能是由卡瑞利珠单抗引起的免疫相关性疾病。进行心肌酶谱、生化全项、心电图检查,根据检验检查结果调整治疗方案,使用大剂量糖皮质激素、静注人免疫球蛋白、血浆置换,治疗1个月后症状好转出院。该患者仍有治疗不及时的情况,最初出现症状半月内未作任何处理。

卡瑞利珠单抗引起的免疫相关不良反应,临床主要表现为反应性皮肤毛细血管增生症、内分泌疾病、肺炎、皮肤不良反应、免疫相关性肺炎、血小板减少症、肾炎、腹泻及结肠炎、心肌炎等。心肌炎致死率远超常见心血管疾病。目前,国内外专家根据通用不良事件评价标准,制订了系列针对irAE的分级诊治指南/共识^[32-35]。对于疑似免疫相关不良反应,应进行充分评估,以排除其他病因。大多数免疫相关不良反应是可逆的,且可通过中断本品治疗、皮质类固醇治疗和或支持治疗处理。

2.5 关注要点

本例不良反应分析旨在加深医疗人员对ICIs引起的免疫相关性心肌炎的认识。其药品说明书中此类不良反应虽罕见,但在真实世界中,PD-1/PD-L1抑制剂的应用存在心肌炎的风险,且一旦发生极为凶险。因此,在给药前后监测患者的心血管功能,肿瘤科及心脏病学科专家联合诊治,评估基线及心功能,早期识别并治疗心脏毒性反应,提高患者对PD-1/PD-L1抑制剂的耐受性和治疗效果,以提高患者的生存率,最大限度保证患者的用药安全。

参考文献

- [1] MARKHAM A, KEAM SJ. Camrelizumab: First Global Approval[J]. Drugs, 2019, 79(12):1355-1361.
- [2] GRABIE N, DA GOTSCHMAN R, PANG H, et al. Endothelial

- Programmed Death - 1 Ligand 1 (PD - L1) Regulates CD₈⁺ T - Cell - Mediated Injury in the Heart[J]. Circulation, 2007, 116(18):2062 - 2071.
- [3] 代晶晶, 木胡牙提. PD - 1 / PD - L1 信号通路的免疫机制及其与心血管疾病相关性的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(2):204 - 208.
- [4] 谭嘉蓉, 胡成平. 免疫检查点抑制剂相关致命性不良反应及管理策略[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(4):340 - 344.
- [5] 位 变, 王华庆, 柳凤亭, 等. PD - 1 抑制剂卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤引发反应性皮肤毛细血管增生二例[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(3):252 - 253.
- [6] 王 超, 赵黎明, 耘 涛. 卡瑞利珠单抗致反应性毛细血管增生症[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(3):160 - 162.
- [7] 龙方园, 何 芳, 涂 洁, 等. PD - 1 抑制剂(卡瑞利珠单抗)致反应性毛细血管增生症三例并文献复习[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(4):219 - 223.
- [8] YU Q, WANG WX. Camrelizumab (SHR - 1210) leading to reactive capillary hemangioma in the gingiva: A case report[J]. World Journal of Clinical Cases, 2020, 8(3):624 - 629.
- [9] 刘志坚, 刘海燕. 卡瑞利珠单抗联合安罗替尼致皮肤不良反应 1 例[J]. 医药导报, 2022, 41(1):121 - 122.
- [10] 张倩倩, 戚兆亮, 杨 惠, 等. 卡瑞利珠单抗引起的反应性毛细血管增生症二例[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(4):232 - 235.
- [11] 曾志艳, 李庆艳, 屈雪玲, 等. 卡瑞利珠单抗致乳腺反应性毛细血管瘤 1 例[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(13):701 - 702.
- [12] ZHANG C, QIN S, ZUO Z. Immune - related myocarditis in two patients receiving camrelizumab therapy and document analysis[J]. J Oncol Pharm Pract, 2022, 28(6):1350 - 1356.
- [13] BAI J, LI D, YANG PD, et al. Camrelizumab - Related Myocarditis and Myositis With Myasthenia Gravis: A Case Report and Literature Review[J]. Front Oncol, 2022(11):778185.
- [14] ZHAO LZ, LIU G, LI QF, et al. A case of carrelizumab - associated immune myocarditis[J]. Asian J Surg, 2022, 45(1):496 - 497.
- [15] CHEN YK, JIA YJ, LIU QH, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7):8512 - 8517.
- [16] 李 琳, 刘文辉, 刘艺平, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关骨骼肌和心肌损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(8):447 - 448.
- [17] 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.
- [18] WEI ZG, YANG X, YE X. Rechallenge of camrelizumab in non - small - cell lung cancer patients treated previously with camrelizumab and microwave ablation[J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16(5):1191 - 1195.
- [19] TAN Y, YE Y, CHEN L. Fatal immune - related hepatitis with intrahepatic cholestasis and pneumonia associated with camrelizumab: A case report and literature review[J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1):553 - 557.
- [20] LI L, LOU AQ, YU JX. Immune checkpoint inhibitor - related pneumonitis induced by camrelizumab: a case report and review of literature[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7):8460 - 8466.
- [21] 徐珊珊, 刘晓利, 朱亚利, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性肺炎 1 例[J]. 中国药师, 2021, 24(11):2067 - 2069.
- [22] 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.
- [23] 李春梅, 刘丽娟, 任燕珍, 等. 卡瑞利珠单抗致免疫相关性肺炎[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(12):666 - 668.
- [24] 舒琳琳, 廖修用. 恶性肿瘤患者维持性血液透析期间使用卡瑞利珠单抗导致严重皮疹伴瘙痒 2 例[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(1):86 - 88.
- [25] 任 静, 李永伟, 胡志强, 等. 吉西他滨联合卡瑞利珠单抗致皮疹 1 例[J]. 中南药学, 2021, 19(11):2473 - 2475.
- [26] 石晨阳, 周 涛, 范国荣. 程序性细胞死亡蛋白 - 1 抑制剂致患者甲状腺功能亢进的药物评价及不良反应分析[J]. 中南药学, 2020, 18(3):515 - 517.
- [27] 陈 刚, 闫丽荣, 王 哲, 等. 1 例卡瑞利珠单抗致甲状腺功能减退不良反应分析[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(1):125 - 128.
- [28] 续广娟, 周 琴, 陈 喆. 注射用卡瑞利珠单抗致糖尿病酮症酸中毒合并血小板减少 1 例[J]. 中国药师, 2021, 24(3):531 - 534.
- [29] WANG D, ZHANG SS, DING PG, et al. Immune - Related Adverse Events Mimicking Behcet's Disease in a Gastric Cancer Patient Following Camrelizumab Treatment[J]. Iran J Immunol, 2020, 17(2):167 - 171.
- [30] 郑 杨. 1 例胃癌患者应用卡瑞利珠单抗治疗后致肝损伤的药学监护[J]. 海峡药学, 2021, 33(11):177 - 179.
- [31] 何 琳, 陈 适, 夏陈英, 等. 1 例卡瑞利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症并文献复习[J]. 中南药学, 2021, 19(8):1751 - 1754.
- [32] 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.
- [33] HAANEN JBAG, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(Suppl_4):iv119 - iv142.
- [34] THOMPSON JA, SCHNEIDER BJ, BRAHMER J, et al. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy - Related Toxicities, Version 1. 2020 [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020, 18(3):230 - 241.
- [35] 牛志成, 王 雷, 汪治宇. 免疫检查点抑制剂相关不良反应的管理专家共识[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(3):249 - 255.

(收稿日期:2021 - 12 - 02;修回日期:2022 - 03 - 16)