

中華郵政彰化雜字第55號
登記證登記為雜誌交寄



彰基藥訊

CCH Pharmacy Newsletter

94

發行人：簡素玉 主編：彰化基督教醫院藥學部 總編：施雅分



彰化郵局許可號
彰化字第878號
雜誌

『無法投遞時請退回』

本期要目

- 免疫檢查點抑制劑之副作用處理..... 吳芷儀藥師
- 淺談青光眼的治療..... 林子正藥師

臨床藥學

免疫檢查點抑制劑之副作用處理



■吳芷儀藥師 撰寫 ■林逸祥藥師 審閱

一、前言

免疫檢查點抑制劑包括細胞毒性T-淋巴細胞相關抗原-4抑制劑(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 inhibitor, anti-CTLA-4)例如：Ipilimumab(Yervoy®-益伏)，計劃性細胞死亡蛋白-1抑制劑(programmed death 1 inhibitor, anti-PD-1)例如：nivolumab(Opdivo®-保疾伏)及pembrolizumab(Keytruda®-吉舒達)，計劃性細胞死亡蛋白-配體1抑制劑(programmed death-ligand 1 inhibitor, anti-PDL-1)例如：Atezolizumab(Tecentriq®-癌自禦)及Avelumab(Bavencio®-百穩益)，這3大類免疫檢查點抑制劑逐漸改善晚期癌症患者預後，為一個治療腫瘤疾病的新里程碑。然而免疫檢查點抑制劑雖然擁有重要的臨床效益，但副作用的發生也成為治療策略中的雙面刃。根據研究免疫相關不良事件(immune-related adverse events, irAE)主要包括皮疹、肝炎、腹瀉、腸胃道副作用、肺炎等，通常可能發生在開始使用免疫檢查點抑制劑後數週至3個月¹。

為了有效降低臨床治療產生irAE，在開始使用

免疫檢查點抑制劑前，需先完整評估患者的身體狀況。如有自體免疫疾病病史者或正因自體免疫疾病而接受治療的患者，有可能在接受免疫檢查點抑制劑後，造成原本疾病惡化。此外，曾接受anti-CTLA-4而產生irAE的患者，接續使用anti-PD-1有高達35%機率產生irAE。若患者接受anti-CTLA-4治療後，出現3~4級irAE，再接續使用anti-PD-1，有大於20%的機率發生3~4級irAE。因此，兩種藥品接續使用的間隔時間需考慮各免疫檢查點抑制劑的半衰期¹，以確保治療安全性。甚至在使用此類藥品治療前，所有患者或家屬都應該被告知任何潛在的不良事件，若發生不良反應，需及時處理來降低症狀的惡化，避免造成身體嚴重併發症。

二、免疫相關皮膚副作用

皮膚副作用是使用免疫檢查點抑制劑中常見也是最早發生，發生率為anti-CTLA-4約43~45%，anti-PD-1為34%，通常可能在治療開始後的前幾個星期間發生^{2,3}。常見的皮膚副作用包括皮疹(anti-CTLA-4：約24%；anti-PD-1：約15%；合併anti-

CTLA-4與anti-PD-1；約40%)、搔癢(anti-CTLA-4：25~35%；anti-PD-1：13~20%；合併治療；約33%)⁴。免疫相關皮膚毒性通常使用不良事件嚴重度等級標準(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)來評估，分為四級，各級皮膚症狀與處理方式將整理於表一。

三、免疫相關肝臟毒性

免疫檢查點抑制劑單獨使用可能產生肝臟毒性的發生率約5~10%，合併anti-CTLA-4與anti-PD-1的發生率約25~30%^{5,6}。因此，所有患者在每個治療周期前都需先確認肝臟功能(serum transaminases, bilirubin)。以下將各級肝臟毒性之症狀與處理方式整理於表二，第3、4級肝臟毒性，若使用2~3天類固醇治療仍未改善，可併用mycophenolate mofetil (MMF)1000mg一天兩次；若使用MMF後狀況仍持續惡化，可考慮再加上tacrolimus或anti-thymocyte globulin(ATG)。但免疫相關肝炎的治療並不建議使用infliximab¹。

四、免疫相關腸道副作用

腸道副作用在anti-CTLA-4發生較高，在anti-PD-1/anti-PDL-1則較少見。主要症狀包括腹瀉(anti-

CTLA-4：27~54%)、結腸炎(anti-CTLA-4：8~22%)、結腸穿孔(anti-CTLA-4：於黑色素細胞瘤患者約1~1.5%；於腎細胞癌患者達6.6%)，而使用非類固醇消炎藥(NSAID)可能與anti-CTLA-4誘導的結腸炎發生風險增加有關。以下將各級腸道副作用之症狀與處理方式整理於表三。

五、免疫相關肺炎副作用

使用anti-PD-1/anti-PD-L1後，高達20~40%患者有咳嗽和呼吸困難的副作用，其中發生第三級到第四級咳嗽副作用的患者約有2~9%，約有1~2%出現第三級到第四級呼吸困難副作用；約2~4%患者曾發生肺炎，其中約0.2%導致死亡，0.2~4%因肺炎而終止治療⁷。在排除由腫瘤和感染引起的肺炎後，一個多中心回顧性研究發現單獨使用anti-PD-1/anti-PD-L1的患者中，肺炎的發生率為4.6%，發生肺炎時間從9天到19.2個月不等，平均中位數約2.8個月；而合併anti-CTLA-4與anti-PD-1/anti-PD-L1的肺炎發生率較單獨使用高(10%vs 3%)⁸。各級免疫相關性肺炎之症狀與處理方式將整理於表四。

表一：免疫相關皮膚副作用之分類與處理方式¹

分類	副作用症狀	處理方式
第一級	皮疹 < 10% BSA，伴隨或不伴隨搔癢、發熱及刺痛感等症狀	<ul style="list-style-type: none"> ●可持續使用免疫檢查點抑制劑 ●局部使用潤膚乳液 ●搔癢症狀可使用弱效皮質類固醇藥膏或併用口服/局部抗組織胺改善
第二級	皮疹佔 10 ~ 30 % BSA，伴隨或不伴隨搔癢、發熱及刺痛感等症狀，影響日常生活行為	<ul style="list-style-type: none"> ●可持續使用免疫檢查點抑制劑 ●局部使用潤膚乳液 ●搔癢症狀可使用中強效皮質類固醇藥膏或併用口服/局部抗組織胺改善
第三級	皮疹 > 30% BSA，伴隨或不伴隨搔癢、發熱及刺痛感等症狀，個人自理能力受限	<ul style="list-style-type: none"> ●暫停使用免疫檢查點抑制劑，直至皮膚不良事件改善至1級 ●治療方法如同第一、二級 ●若使用全身性皮質類固醇 ●輕~中度症狀：口服0.5~1 mg/kg prednisolone 3天，1~2週內逐漸減量至停藥 ●重度症狀：靜脈注射methylprednisolone 0.5~1 mg/kg，後續轉為口服類固醇，2~4週內逐漸減量至停藥
第四級	感染性丘疹膿皰、Stevens-Johnson syndrome、>30% BSA且需要重症加護病房照顧的水泡性皮膚病	<ul style="list-style-type: none"> ●停止使用免疫檢查點抑制劑 ●靜脈注射methylprednisolone 1~2 mg/kg，後續依症狀緩解逐漸減量

表二：免疫相關肝臟毒性之分類與處理方式¹

分類	副作用症狀	處理方式
第一級	AST或ALT > 正常值3倍	<ul style="list-style-type: none"> ●可持續使用免疫檢查點抑制劑
第二級	AST或ALT介於正常值3~5倍之間	<ul style="list-style-type: none"> ●停止使用免疫檢查點抑制劑 ●若指數持續升高超過1~2周，給予口服prednisolone 1 mg/kg/day，一旦症狀改善，可繼續使用免疫檢查點抑制劑且2週內應逐漸減量至停藥 ●若使用類固醇治療後，情況惡化或沒有改善，可增加prednisolone劑量至2 mg/kg/day，且停用免疫檢查點抑制劑
第三級	AST或ALT介於正常值5~20倍之間	<ul style="list-style-type: none"> ●永久停止使用免疫檢查點抑制劑 ●AST/ALT < 400且bilirubin/ INR/ albumin：口服prednisolone 1 mg/kg/day ●AST/ALT > 400或bilirubin/INR升高或albumin降低：靜脈注射methylprednisolone 2 mg/kg/day，症狀改善應改使用口服prednisolone且4週內應逐漸減量至停藥
第四級	AST或ALT > 正常值20倍	<ul style="list-style-type: none"> ●永久停止使用免疫檢查點抑制劑 ●靜脈注射methylprednisolone 2 mg/kg/day，症狀改善應改使用口服prednisolone且4週內應逐漸減量至停藥

表三：免疫相關腸道副作用之分類與處理方式¹

分類	副作用症狀	處理方式
第一級	與平常相比，每日水便次數 < 3次	<ul style="list-style-type: none"> ●可持續使用免疫檢查點抑制劑 ●給予止瀉藥(Loperamide)，補充水分與電解質，避免高纖或乳酸飲食
第二級	與平常相比，每日水便次數4~6次，伴隨腹痛、血便等症狀	<ul style="list-style-type: none"> ●停止使用免疫檢查點抑制劑 ●治療方法同第一級 ●若第一級症狀持續超過14天或第二級症狀持續超過3天，給予口服prednisolone 0.5~1 mg/kg/day，症狀改善2~4週內應逐漸減量至停藥 ●若給予口服類固醇後，症狀仍持續超過3天，給予靜脈注射methylprednisolone 1~2 mg/kg/day
第三、四級	與平常相比，每日水便次數 > 6次，或危及生命	<ul style="list-style-type: none"> ●停止使用免疫檢查點抑制劑 ●靜脈注射methylprednisolone 1~2 mg/kg/day，症狀改善4~8週內應逐漸減量至停藥 ●若症狀仍持續超過3天，可給予一劑5 mg/kg infliximab或vedolizumab.

表四：免疫相關肺炎副作用之分類與處理方式¹

分類	副作用症狀	處理方式
第一級	僅影像學變化 非典型間質性肺炎	<ul style="list-style-type: none"> ●考慮延後使用免疫檢查點抑制劑 ●每2~3天為患者進行臨床評估
第二級	輕、中度新發生症狀 呼吸困難、咳嗽、胸痛	<ul style="list-style-type: none"> ●暫停使用免疫檢查點抑制劑 ●若懷疑感染導致(發燒、CRP、neutrophil count)，給予抗生素 ●若沒有感染證據或給抗生素後2天仍沒有改善，合併給予口服prednisolone 1 mg/kg/day，症狀改善至少6週內應逐漸減量至停藥 ●當類固醇劑量降到10mg，則可考慮重新給予免疫檢查點抑制劑
第三、四級	重度新發生症狀 新發生或惡化之組織缺氧、危及生命的呼吸困難、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)	<ul style="list-style-type: none"> ●停止使用免疫檢查點抑制劑 ●靜脈注射methylprednisolone 2~4 mg/kg/day，症狀改善至少8週內應逐漸減量至停藥

六、結語

免疫檢查點抑制劑已然成為癌症治療的新趨勢，然而對於免疫檢查點抑制劑所產生的副作用成因與副作用的處理等等，仍處於探索階段。但重要的是，面對患者的副作用，我們需要即早注意、提早預防，確保患者能從臨床治療中獲得最大利益、最小傷害。

參考文獻

1. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28: iv119–iv142.
2. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 161–169.
3. Belum VR, Benhuri B, Postow MA et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60: 12–25.
4. Boutros C, Tarhini A, Routier E et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 473–486.
5. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34.
6. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521–2532.
7. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 785–792.
8. Naidoo J, Wang X, Woo KM et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709–717.

