

中图分类号: R969.3; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0112-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.027



信迪利单抗联合阿昔替尼引起皮肤不良反应的处理及监护*

张冠英¹, 黄立峰¹, 何素梅¹, 王志鹏², 汪路遥³, 侯幸赞², 伊佳^{2Δ}

(1. 苏州科技城医院, 江苏 苏州 215153; 2. 中国人民解放军海军军医大学第二附属医院, 上海 200003;
3. 中国人民解放军海军第九〇五医院, 上海 200050)

摘要:目的 探讨临床药师在信迪利单抗联合阿昔替尼引起皮肤免疫相关不良反应药学监护中的作用。方法 临床药师参与1例肾透明细胞癌患者的治疗过程, 协助医师进行信迪利单抗致皮肤不良反应的治疗及阿昔替尼剂量滴定方案的调整, 在免疫检查点抑制剂不良反应处理、给药方案优化、药学监护和用药教育方面提供药学建议。结果 针对该例患者发生的Ⅲ级皮肤不良反应, 药师建议将0.05%丙酸氯倍他索乳膏换为软性激素糠酸莫米松或丙酸氟替卡松(局部给药, 每天2次); 伴剧烈瘙痒, 建议福沙匹坦初次给药3~5 d后加用1次; 阿昔替尼需根据不良反应严重程度调整剂量, 最低可减至每次2 mg, 每天2次。结论 临床药师通过协助医师及时、准确识别肿瘤免疫治疗相关不良反应, 监护不良反应药物处理过程和调节靶向抗肿瘤药剂量, 可在一定程度上保障患者安全、合理用药。

关键词:免疫检查点抑制剂; 药品不良反应; 阿昔替尼; 剂量滴定

Management and Pharmaceutical Care of Adverse Skin Reactions Induced by Sintilimab Combined with Axitinib

ZHANG Guanying¹, HUANG Lifeng¹, HE Sumei¹, WANG Zhipeng², WANG Luyao³, HOU Xingyun², YI Jia²

(1. Suzhou Science and Technology Town Hospital, Jiangsu, Suzhou, China 215153; 2. The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, China 200003; 3. The 905th Navy Hospital of the PLA, Shanghai, China 200050)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of skin immune-related adverse reactions induced by sintilimab combined with axitinib. **Methods** Clinical pharmacists participated in the treatment of a patient with renal clear cell carcinoma, assisted the physician in the treatment of adverse skin reactions induced by sintilimab and the adjustment of the axitinib dose titration regimen, and provided pharmaceutical advice in the management of immune checkpoint inhibitors-related adverse reactions, optimization of drug administration program, pharmaceutical care, and medication education. **Results** The adverse skin reaction of this patient was grade III, and the pharmacist recommended replacing the 0.05% Clobetasol Propionate Cream with the soft hormone Mometasone Furoate or Fluticasone Propionate (topical administration, twice a day). For the patient with severe itching, it was recommended to add fosapitام once after 3-5 d of initial administration. The dose of axitinib needed to be adjusted according to the severity of the adverse reaction, and it could be reduced to a minimum of 2 mg each time, twice a day. **Conclusion** Clinical pharmacists can assist physicians to timely and accurately identifying tumor immune-related adverse reactions, monitor the drug treatment for adverse reactions, and adjust the dose of targeted anti-tumor drugs to ensure safe and rational medication for patients to a certain extent.

Key words: immune checkpoint inhibitors; adverse drug reactions; axitinib; dose titration

阿昔替尼是多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂 (MKIs), 目前与程序性死亡受体1(PD-1)或程序性死

*基金项目: 上海市临床药学重点专科建设项目[2016-40044-002]; 上海市卫生健康委员会科研项目[20214Y0319]。

第一作者: 张冠英, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为抗肿瘤药物临床药学, (电子信箱)zhangguanyingSZ@163.com。

Δ通信作者: 伊佳, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为抗肿瘤药物临床药学, (电子信箱)ydyj2663639@163.com。

[16] WU S, XIA Y, LYU X, et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(3): 540-545.

[17] 王超, 郭立杰, 张海丛, 等. 初治结核病患者预防使用保肝药物对药物性肝损伤的价值研究 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32(9): 21-26.

[18] 陆人杰. 抗结核药物性肝损伤发病机制及保肝药使用 [J]. 名医, 2019(2): 278.

[19] 毛敏, 李伟, 王巍, 等. 甘草制剂导致不良反应 93 例病例分析 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3768-3772.

[20] 吴丽芳, 卓双塔, 林涛. 保肝药预防抗肿瘤药物肝损伤用药合理性评价 [J]. 中国药业, 2019, 28(2): 88-90.

[21] 姜春萌. 药物性肝损伤的临床处置策略 [J]. 医学与哲学, 2013, 34(20): 17-18.

(收稿日期: 2022-08-30; 修回日期: 2022-10-17)

亡配体(PD-L1)等单抗联合用于高危晚期肾透明细胞癌的一线治疗。但免疫检查点抑制剂(ICIs)在增强肿瘤特异性免疫反应取得临床获益的同时,也非特异地激活免疫系统而破坏免疫稳态,引起免疫相关不良反应(irAEs)的发生,其中最常见的是皮肤不良反应,发生率约72%^[1]。阿昔替尼血药浓度和临床疗效存在个体化差异,ORNSTEIN等^[2]对转移性肾细胞癌患者的药物治疗疗效研究表明,阿昔替尼滴定给药可获得较好的客观缓解率。现以本院1例信迪利单抗联合阿昔替尼引起不良反应的肾透明细胞癌患者为例,探讨其发生免疫相关皮肤不良反应的处理及阿昔替尼剂量滴定药学监护,以期新型抗肿瘤药物的药品不良反应的防治及个体化用药提供参考。

1 临床资料

1.1 病史与诊断

患者,男,59岁,体质量80 kg,因“肾透明细胞癌”于2021年5月19日收入我院。2019年7月,无明显诱因出现左腰部钝痛,病理检查结果提示左肾透明细胞癌。于2019年9月21日起口服培唑帕尼治疗,因Ⅲ-Ⅳ级手足皮肤反应(HFSR)而停药。2020年7月胸部CT提示肺转移,腹部CT提示肝转移,给予口服舒尼替尼治疗,服药3个月后因无法耐受该皮肤反应而停药。2020年12月8日至2021年3月26日行6次信迪利单抗单药治疗,因疾病进展,于2021年4月22日给予阿昔替尼片(5 mg,每天1次)口服+信迪利单抗注射液(200 mg,每3周1次)静脉滴注抗肿瘤治疗。

入院诊断:左肾透明细胞性肾细胞癌(左侧,肺、肝转移)。

1.2 主要诊疗经过

入院体格检查示,体温36.5℃,脉搏81次/分,呼吸20次/分,血压120/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清,精神一般,双肺呼吸音清;心律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音;皮肤无黄染、无皮疹、无出血点,未见蜘蛛痣。其他体格检查未见阳性体征。实验室检查无特殊。

入院第3天,予阿昔替尼片(5 mg,每天1次)口服+

信迪利单抗注射液(200 mg,每3周1次)静脉滴注抗肿瘤治疗。信迪利单抗静脉滴注1~2 h后,患者前胸、后背、四肢出现红色斑丘疹,伴剧烈瘙痒。予氯雷他定片(10 mg,每天1次)口服抗过敏治疗,并停用阿昔替尼片。

入院第6天,患者全身部分红斑呈片状融合,瘙痒持续。因氯雷他定疗效欠佳,口角及口腔内见皮肤和黏膜溃疡伴疼痛,未见液体渗出,皮疹面积>30%体表面积,为Ⅲ级皮疹(见图1),请皮肤科医师会诊,考虑为皮肤irAEs,医嘱给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(80 mg,每天1次)静脉滴注+注射用福沙匹坦双葡甲胺(0.15 g,1次)静脉滴注+盐酸异丙嗪注射液(12.5 mg,立即)肌肉注射对症治疗,同时外用0.05%丙酸氯倍他索乳膏。

入院第8天,患者全身红斑,未见明显消退,瘙痒持续。注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量增加50%(用法不变),余治疗方案同前。

入院第10天,患者皮疹变淡,渐退至Ⅰ级,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量80 mg(用法不变)维持治疗,重新开始口服阿昔替尼片(用法用量不变)抗肿瘤治疗。

入院第14天,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量减半(用法不变),之后每3 d减原剂量的1/2,直至6月10日停药。患者住院期间(第3,8,10,14天)皮疹变化见图1。

2 讨论

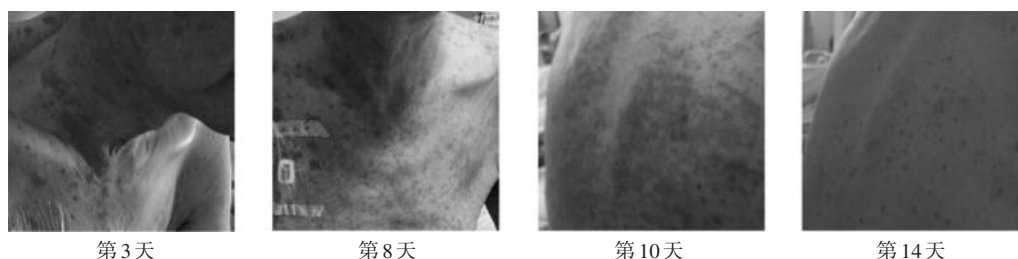
2.1 ICIs 皮肤不良反应发生机制

以信迪利单抗为例,其在发挥抗肿瘤效应的同时,也使得T淋巴细胞介导的免疫功能亢进,导致免疫耐受失衡而产生不良反应。ICIs皮肤不良反应以斑丘疹、瘙痒等为表现,目前ICIs皮肤毒性主要由T淋巴细胞介导,但其机制尚不清楚,可能为肿瘤与皮肤间存在共同抗原而引起皮肤的误伤,或ICIs增强易感患者辅助性T细胞17(Th17)介导的免疫应答,导致白细胞介素17(IL-17)水平升高,最终诱发皮肤毒性^[3-4]。

2.2 ICIs 皮肤不良反应的用药方案分析

2.2.1 糖皮质激素

按皮疹面积计算,本例患者属Ⅲ级皮肤不良反应,目前国内外关于ICIs皮肤不良反应相关指南均建议首



第3天

第8天

第10天

第14天

图1 信迪利单抗皮肤相关不良反应变化

Fig. 1 Changes in adverse skin reactions induced by Sintilimab

选糖皮质激素治疗^[5-7],并给予对症处理。即静脉给予推荐剂量 $[2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 泼尼松或其他药物等效剂量,全身应用润肤膏,局部外用强效至超强效糖皮质激素,口服抗组胺药。依据患者体质量推算,泼尼松推荐剂量等量甲泼尼龙为128 mg。医嘱给予甲泼尼龙剂量为80~120 mg,用量合理。

对于Ⅲ级皮肤不良反应,各指南在糖皮质激素具体递减剂量上存在差异,但停药时间均为4~6周^[5-8]。结合患者临床实际,药师建议糖皮质激素应延长停药时间,每次可减原剂量的 $1/4\sim 1/3$,在4周内缓慢减量后停用。

医嘱同时给予外用0.05%丙酸氯倍他索乳膏。在外用糖皮质激素的使用过程中,药师发现患者存在滥用情况,即每日多次且不定量使用。0.05%丙酸氯倍他索乳膏为超强效外用糖皮质激素类药物,适用于重度、肥厚性皮炎。一般每周用药不超过50 g,连续用药不应超过3周,因此药师建议该患者使用软性激素糠酸莫米松或丙酸氟替卡松^[9]。软性激素为全身吸收很少或在皮肤内吸收后能迅速被分解代谢为无活性的降解产物,局部却保留高度活性的激素,故能减少垂体-肾上腺轴抑制及其他全身不良反应,治疗指数升高。适合老年人、婴幼儿及较大体表面积患者使用。此外,药师对患者进行用药宣教,建议患者局部给药(每日2次),因外用糖皮质激素可造成皮肤萎缩、毛细血管扩张等,不应用于眼睑、腋下、腹股沟等皮肤皱褶部位,也不应接触嘴、鼻、眼睛,以免引起灼烧感。患者表示理解并接受。

2.2.2 神经激肽-1(NK-1)受体拮抗剂(福沙匹坦)

MIR等^[10]的研究证明,厄洛替尼诱导分泌干细胞因子并在表皮肥大细胞中积聚,引起皮肤红肿、破溃。且神经纤维分泌的P物质(一种神经肽)可以通过激活NK-1受体引起瘙痒。阿瑞匹坦为NK-1抑制剂,可阻断NK-1受体介导的肥大细胞脱颗粒,进而改善瘙痒症状。ITO等^[11]报道的阿瑞匹坦治疗纳武利尤单抗导致皮疹后皮肤瘙痒的案例,证实了NK-1受体抑制剂也能治疗ICIs导致的瘙痒。《免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议》等^[6,12]也推荐阿瑞匹坦(80 mg,每天1次,口服5 d)治疗ICIs引起的瘙痒症状。福沙匹坦为阿瑞匹坦的前体药物,可在体内经肝肾中的磷酸酶水解为阿瑞匹坦发挥作用。该患者在皮疹治疗过程中伴剧烈瘙痒,医嘱给予福沙匹坦(150 mg)静脉滴注止痒。

福沙匹坦经静脉滴注给药,无首过效应。药物代谢动力学(简称药动学)方面,150 mg该药经静脉滴注后的前4 h内转化为阿瑞匹坦的暴露量高于阿瑞匹坦

125 mg口服后的暴露量, C_{\max} 约为阿瑞匹坦125 mg口服的2.5~3.0倍,且单次口服阿瑞匹坦的浓度低于单次静脉滴注福沙匹坦的浓度。药物效应动力学方面,一项随机、双盲、对照的非劣性研究,比较了福沙匹坦和阿瑞匹坦用于顺铂所致化学药物治疗(简称化疗)相关性恶心呕吐^[13]。整个治疗过程中福沙匹坦组(第1天150 mg,静脉滴注)与阿瑞匹坦组(口服给药,第1天125 mg,第2天80 mg,第3天80 mg)的0~120 h期间呕吐完全缓解率相近,分别为71.9% $[95\%CI(69.1\%, 74.5\%)]$ 和72.3% $[95\%CI(69.6\%, 74.9\%)]$,提示单次福沙匹坦150 mg止吐疗效不低于3 d的阿瑞匹坦。另一项研究提示,在联合5-羟色胺 $3(5-HT_3)$ 受体拮抗药和地塞米松时,单次150 mg的福沙匹坦用于含顺铂化疗方案的止吐疗效不低于5 d的阿瑞匹坦(第1天125 mg,第2~5天80 mg)^[14]。患者仅于5月24日静脉滴注福沙匹坦1次,3~5 d后瘙痒症状并未改善,故药师建议可于初次给药3~5 d后加用1次福沙匹坦观察疗效。

2.3 阿昔替尼剂量调整与用药监护

阿昔替尼为高选择性血管表皮生长因子受体抑制剂,与索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼等MKIs相比,选择性更高。阿昔替尼的不良反应谱与其他常见酪氨酸激酶抑制剂类似,其中包括HFSR^[15-16],表现为脚跟、跖骨、手掌等受压区域呈黄色斑块伴感觉异样、疼痛,影响患者的生活质量,缩短癌症治疗的持续时间和治疗强度。舒尼替尼HFSR发生率为30%~50%,而阿昔替尼为21%,且轻微、可控。患者在使用培唑帕尼、舒尼替尼治疗后均出现不可耐受的HFSR,故改用阿昔替尼继续抗肿瘤治疗。

鉴于患者既往HFSR,医嘱予阿昔替尼(初始剂量5 mg,每天1次)口服。RUGO等^[17]首次I期临床研究确定阿昔替尼推荐使用的初始剂量为5 mg口服,每天2次。本例患者每天给药1次,给药频率不符合药动学要求。同时,因阿昔替尼治疗效果与血药浓度相关,治疗浓度 $>300\text{ ng}/\text{mL}$ 者与 $<300\text{ ng}/\text{mL}$ 者相比,无进展生存期(PFS)显著延长(13.8个月比7.4个月, $P=0.003$)^[18]。因此,药师建议对该患者阿昔替尼血药浓度进行监测,判断其药物浓度是否达到最佳治疗浓度。由于本次治疗过程中出现Ⅲ级皮肤irAEs,期间阿昔替尼治疗中断,故无法得到有效数据。当血药浓度无法获得时,药师建议可按阿昔替尼剂量滴定标准^[19-20]调节患者给药剂量,连续2~4周给药后,若符合增量标准[患者美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≤ 1 分;血压 $\leq 150/90\text{ mmHg}$;连续2周服用 ≤ 2 种降压药;无Ⅲ-Ⅳ级不良反应;无剂量减量]时,则可增加至每次最高10 mg,每天2次。当发现

不良反应时,需根据其严重程度调整剂量,最低可减至2 mg,每天2次。医师采纳。

在治疗过程中,药师对患者阿昔替尼使用进行用药宣教,首先建议使用20%~40%尿素软膏预防HFSR;其次,由于患者已出现轻微声音沙哑症状,可能由于阿昔替尼使黏膜血管密度或微血管通透性下降,进而导致黏膜下层和黏膜的细胞外基质失水,毛细血管扩张而导致发声困难。建议其多饮水,避免刺激(如粉尘、吸烟、酒精),避免喊叫,以降低发音张力。

2.4 小结

肾癌对传统化疗不敏感,对于晚期肾透明细胞癌,阿昔替尼联合PD-1/PD-L1单抗作为一线治疗推荐^[21],本例患者在使用信迪利单抗后出现Ⅲ级皮肤不良反应,在不良反应处理过程中临床药师积极介入,通过药学问诊和专业判断,依据病情变化和用药细节,结合药物安全性及疗效等多个方面充分权衡,对不良反应及时进行分析并反馈临床,为治疗方案的优化提供有效建议。此外,阿昔替尼易受体内代谢的影响进而影响血药浓度,产生疗效差异,可监测阿昔替尼血药浓度,或进行阿昔替尼剂量滴定,以实现个体化治疗。临床药师参与监护新型抗肿瘤药药品不良反应和药物剂量,保障了患者用药的安全性、有效性和合理性,具有积极意义。

参考文献

- [1] PHILLIPS GS, WU J, HELLMANN MD, et al. Treatment Outcomes of Immune-Related Cutaneous Adverse Events[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30):2746-2758.
- [2] ORNSTEIN MC, WOOD L, ELSON P, et al. Clinical Effect of Dose Escalation After Disease Progression in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(2):e275-e280.
- [3] JIA XH, GENG LY, JIANG PP, et al. The biomarkers related to immune related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):284.
- [4] ESFAHANI K, ELKRIEF A, CALABRESE C, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(8):504-515.
- [5] RAMOS-CASALS M, BRAHMER JR, CALLAHAN MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):38.
- [6] 斯晓燕,何春霞,张丽,等.免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议[J].中国肺癌杂志,2019,22(10):639-644.
- [7] 金子妍,何治尧,徐珽.免疫抑制剂用于肿瘤免疫治疗的免疫相关不良事件研究进展[J].中国药业,2021,30(20):1-5.
- [8] 左亚刚,晋红中.糖皮质激素治疗免疫相关性皮肤病专家共识(2018年)[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2018, 12(1):1-7.
- [9] 李邻峰,顾恒,温海.规范外用糖皮质激素类药物专家共识[J].中华皮肤科杂志,2015,48(2):73-75.
- [10] MIR O, BLANCHET B, GOLDWASSER F. More on aprepitant for erlotinib-induced pruritus[J]. N Engl J Med, 2011, 364(5):487.
- [11] ITO J, FUJIMOTO D, NAKAMURA A, et al. Aprepitant for refractory nivolumab-induced pruritus[J]. Lung Cancer, 2017, 109:58-61.
- [12] STÄNDER S, YOSIPOVITCH G. Substance P and neurokinin 1 receptor are new targets for the treatment of chronic pruritus[J]. Br J Dermatol, 2019, 181(5):932-938.
- [13] GRUNBERG S, CHUA D, MARU A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol - EASE[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(11):1495-1501.
- [14] ANDO Y, HAYASHI T, ITO K, et al. Comparison between 5-day aprepitant and single-dose fosaprepitant meglumine for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(2):871-878.
- [15] 蔡文,陈勇辉,黄吉炜,等.肾癌靶向药物治疗安全共识[J].现代泌尿外科杂志,2019,24(10):791-800.
- [16] DING F, LIU B, WANG Y. Risk of hand-foot skin reaction associated with vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of 57 randomized controlled trials involving 24 956 patients[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(3):788-796.
- [17] RUGO HS, HERBST RS, LIU G, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24):5474-5483.
- [18] RINI BI, GARRETT M, POLAND B, et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis[J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(5):491-504.
- [19] 朱国栋,朱耀复,张争,等.肾癌分子靶向药物-阿昔替尼用药安全共识[J].现代泌尿外科杂志,2020,25(11):958-963.
- [20] RINI BI, MELICHAR B, UEDA T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(12):1233-1242.
- [21] ORNSTEIN MC, PAL SK, WOOD LS, et al. Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10):1386-1394.

(收稿日期:2022-04-25;修回日期:2022-09-16)