**免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引（2019年版）**

（广东省药学会2019年11月25日发布）

恶性肿瘤的治疗方式主要有手术切除、放射疗法和药物疗法。在药物治疗方面，传统的化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时也损伤正常细胞，引起包括中性粒细胞减少、贫血、脱发、恶心、呕吐和口腔黏膜炎等严重不良反应。因此，靶向性强、副作用小的药物已成为全球抗癌新药研发的主流方向。近年来在众多获批的抗肿瘤新药中，除了各种小分子酪氨酸激酶抑制剂和大分子单克隆抗体两大类靶向药物外，最引人瞩目的，就是以免疫检查点抑制剂（Immune checkpoint inhibitors，ICIs）为代表的肿瘤免疫治疗。

肿瘤免疫疗法通常靶向毒性T淋巴细胞相关抗原4（Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4，CTLA-4）、程序性细胞死亡蛋白受体1（Programmed cell death receptor 1，PD-1）和程序性细胞死亡蛋白配体1（Programmed cell death ligand 1，PD-L1）。以CTLA-4、PD-1和PD-L1为作用靶点的免疫检查点抑制剂可调节机体自身的免疫反应以发挥抗肿瘤作用，因此在某种意义上，免疫检查点抑制剂可被称为“广谱抗肿瘤药物”或“泛瘤种抗癌药”，并已在很多癌种中显示出临床疗效。多种免疫检查点抑制剂已被美国食品及药物管理局（FDA）、中国国家药品监督管理局（NMPA）批准用于治疗晚期非小细胞肺癌、黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤等瘤种。

从2018年7月到2019年10月，已有2种进口和3种国产PD-1抑制剂陆续在国内上市并在临床上广泛使用。免疫检查点抑制剂的作用机制有别于传统细胞毒药物和靶向药物，不良反应发生特点亦差异明显，其疗效和安全性应得到足够重视，临床应用中出现的药物相关不良事件，应得到有效管理。

鉴于目前国内上市并正在临床应用的免疫检查点抑制剂类药物均属于程序性细胞死亡蛋白受体1（Programmed cell death receptor 1，PD-1）抑制剂，上市时间较短，对于此类药物的安全使用和用药监护尚缺乏较为系统、全面的药学指引，本会组织有关临床药学和医学专家，以PD-1抑制剂为代表，主要从药物临床合理使用与不良反应综合管理两个方面进行阐述并撰写全程化药学服务指引，以期为该类药物的安全合理使用提供依据，也为药师对该类药物进行处方和医嘱审核提供参考。

1. **PD-1抑制剂药理学特点**

PD-1（Programmed cell death receptor 1），全称为：程序性细胞死亡蛋白受体1，存在于人体具有免疫功能的T细胞膜表面，是一个非常重要的免疫检查点（Immune checkpoint）。

PD-L1（Programmed cell death ligand 1），全称为：程序性细胞死亡蛋白配体1，在多种肿瘤细胞表面及其周围组织中呈高表达，例如黑色素瘤、肺癌、尿路上皮癌、头颈部鳞癌等。

免疫检查点是在人体免疫系统中起保护作用的分子，类似于T细胞的“刹车”，可防止T细胞过度激活导致对正常健康组织的损伤[1,2]。肿瘤细胞利用这一特性，通过过度表达免疫检查点分子而实现免疫抑制，以此达到免疫逃逸。

机体的免疫系统对变异细胞具有监视和清除能力，抗肿瘤免疫瓦解被证实是肿瘤细胞繁殖和转移的根本原因。肿瘤早期，癌细胞通过改变其表型逃脱免疫监控；在进展和转移时，又需通过更多的机制来保证自己不被机体清除。肿瘤细胞、肿瘤相关抗原呈递细胞或基质细胞均可在持续免疫应答过程中，通过IFN-γ上调PD-L1水平，PD-L1在肿瘤细胞的表达不但使肿瘤逃避宿主免疫反应，而且使肿瘤逃避免疫治疗。因此，以抗PD-1/PD-L1的单克隆抗体等免疫检查点抑制剂为代表的免疫疗法（Immunotherapy），利用人体自身的免疫系统抵御、抗击癌症，通过阻断PD-1/PD-L1信号通路使癌细胞凋亡，具有治疗多种类型肿瘤的潜力，实质性改善了癌症患者的总生存期。

目前国内上市的PD-1抑制剂属于人源化或全人源化的人类免疫球蛋白G4（IgG4）单克隆抗体（HuMab），具有与其他治疗性单克隆抗体（mAb）大致相同的药代动力学（PK）特性，很少或几乎不受肾/肝功能损害的影响，由血液扩散入组织有限，半衰期较长（目前国内上市的PD-1抑制剂大约为5.5～25天），通过非特异性途径分解，清除作用主要通过受体介导等。因此，PD-1抑制剂的个体间/内PK差异主要受抗药抗体的合成、肿瘤负荷效应、蛋白水解功能的变化，以及人类新生儿Fc受体（human neonatal Fc receptor，FcRn）的遗传多态性影响[3]。

1. **PD-1抑制剂全程化药学服务指引**

目前，中国大陆已上市的PD-1抑制剂共有5种，包括2种进口品种：纳武利尤单抗（Nivolumab，商品名：欧狄沃/Opdivo）、帕博利珠单抗（Pembrolizumab，商品名：可瑞达/Keytruda）；3种国产品种：特瑞普利单抗（Toripalimab，商品名：拓益)、信迪利单抗（Sintilimab，商品名：达伯舒）与卡瑞利珠单抗（Camrelizumab，商品名：艾瑞卡）。

PD-1抑制剂属于大分子蛋白类药物，使用人类DNA片断，依靠细菌或动物细胞系以生物合成的方法制备而成。单抗类药物生产工艺复杂，异质性强，变异度大，具有复杂的四级空间结构，每个由四肽组成的单抗类免疫球蛋白分子大约含有25,000个原子，包括了大约1,300个氨基酸，分子量约为150,000道尔顿。与小分子化学结构药物相比，PD-1抑制剂类药物的稳定性更容易受到环境温度、光照、震动等多种外界因素影响，因此医疗机构在对该类药物进行医嘱审核以及药物在使用过程中，应关注适应症、用法用量、配置输注、不良反应监测、不良反应处理和患者教育等环节，各环节均必须实行严格规范的管理，以确保该类药物安全、合理、经济、适宜地使用；同时，该目标也是本“全程化药学服务指引”的撰写目的。

**（一）PD-1抑制剂临床合理使用**[4-11]

**1、PD-1抑制剂临床适应症**

**（1）纳武利尤单抗**

纳武利尤单抗由百时美施贵宝公司（BMS）研制开发，2014年12月被FDA批准上市。纳武利尤单抗在中国大陆获批用于晚期非小细胞肺癌的二线治疗。纳武利尤单抗国外应用范围较广，目前已批准该药用于肺癌、黑色素瘤、肠癌、肝癌、泌尿系统肿瘤、头颈部鳞癌以及淋巴瘤在内的九个瘤种10个适应症。纳武利尤单抗在NMPA与FDA获批适应症情况详见表1。

**表1 纳武利尤单抗国内外适应症获批情况**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 涉及瘤种 | 适应症 | NMPA | FDA |
| 非小细胞肺癌（NSCLC） | EGFR阴性和ALK阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的成人患者。 | √ | √ |
| 小细胞肺癌（SCLC） | 治疗既往接受过含铂方案以及至少一种其他疗法后疾病进展的转移性小细胞肺癌的三线以上治疗。 |  | √ |
| 黑色素瘤 | 单药或联合伊匹单抗治疗不可切除的转移性黑色素瘤。 |  | √ |
| 已手术完全切除的淋巴结受累或转移性黑色素瘤患者的辅助治疗。 |  | √ |
| 结直肠癌（MSI-H/dMMR） | 单药或与伊匹单抗联合用于高微卫星不稳定（MSI-H）或错配基因修复缺陷（dMMR）的转移性结直肠癌成人和儿童（≥12岁）患者，这些患者之前已使用过氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗且疾病出现进展。 |  | √ |
| 肝细胞癌 | 既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌。 |  | √ |
| 尿路上皮癌 | 原发或转移性尿路上皮癌，患者既往接受含铂方案进展或接受含铂新辅助/辅助化疗在12个月内进展。 |  | √ |
| 肾细胞癌 | 抗血管生成治疗耐药的晚期（转移）肾细胞癌；或与伊匹单抗联合用于中-高危初治肾细胞癌。 |  | √ |
| 头颈部鳞癌 | 疾病进展或经化疗复发或转移的头颈部鳞癌，在铂类化疗期间或化疗之后疾病出现进展者。 |  | √ |
| 霍奇金淋巴瘤 | 经典霍奇金淋巴瘤成人患者，在接受以下方案治疗后疾病复发或进展：①自体造血干细胞移植（HSCT）+维汀-布仑妥昔单抗（brentuximab vedotin）或②包括HSCT在内的3种以上的系统化疗。 |  | √ |

**（2）帕博利珠单抗**

帕博利珠单抗由默沙东公司生产，2014年9月被FDA批准上市。帕博利珠单抗在中国大陆获批用于晚期恶性黑色素瘤的二线治疗与晚期非小细胞肺癌一线单药/联合化疗治疗。在国外，帕博利珠单抗已获批用于包括恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部癌、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌、宫颈癌、胃癌、B淋巴细胞瘤等十五个瘤种在内的23个适应症的治疗。帕博利珠单抗在NMPA与FDA获批适应症情况详见表2。

**表2 帕博利珠单抗国内外适应症获批情况**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 涉及瘤种 | 适应症 | NMPA | FDA |
| 非小细胞肺癌 | 一线联合培美曲塞和铂类化疗治疗EGFR突变阴性或ALK阴性的转移性非鳞状NSCLC。 | √ | √ |
| 一线联合卡铂和紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇治疗转移性鳞状NSCLC。 |  | √ |
| 一线单药治疗PD-L1表达阳性（TPS≥1%）EGFR突变阴性或ALK阴性的局部晚期或转移性NSCLC。 | √ | √ |
| 二线单药治疗含铂化疗期间或之后出现疾病进展，PD-L1表达阳性（TPS≥1%）的转移性NSCLC；携带EGFR或ALK肿瘤基因突变的患者在接受FDA批准疗法后仍出现疾病进展的非小细胞肺癌。 |  | √ |
| 小细胞肺癌 | 治疗既往接受过含铂方案以及至少一种其他疗法后疾病进展的转移性小细胞肺癌的三线以上治疗。 |  | √ |
| 黑色素瘤 | 不可切除或转移性黑色素瘤\*。 |  | √ |
| 二线治疗不可切除或转移性黑色素瘤。 | √ |  |
| 已手术完全切除的淋巴结受累或转移性黑色素瘤患者的辅助治疗。 |  | √ |
| 头颈部鳞状细胞癌（HNSCC） | 一线联合铂类与氟尿嘧啶治疗转移性或不可切除复发性头颈部鳞癌。 |  | √ |
| 一线单药用于治疗PD-L1表达阳性（CPS≥1）、转移性或不可切除复发性头颈部鳞癌。 |  | √ |
| 用于含铂化疗期间或之后出现疾病进展的复发或转移性HNSCC的二线治疗。 |  | √ |
| 经典型霍奇金  淋巴瘤（cHL） | 用于治疗成人和儿童难治性cHL，或经三线及以上治疗之后复发者。 |  | √ |
| 原发纵隔大B细胞  淋巴瘤（PMBCL） | 用于治疗成人和儿童难治性PMBCL，或者经二线及以上治疗之后复发的PMBCL，不推荐用于需紧急细胞减灭治疗的患者。 |  | √ |
| 尿路上皮癌  （UC） | 不适合含顺铂化疗方案且肿瘤表达PD-L1（CPS≥10）或不适合含铂类药化疗（不考虑PD-L1状态）的局部晚期或转移性UC一线治疗。 |  | √ |
| 用于含铂化疗期间/之后或者新辅助/辅助含铂治疗12个月内出现疾病进展的局部晚期或转移性UC的二线治疗。 |  | √ |
| 高微卫星不稳定  肿瘤（MSI-H） | 用于治疗无法切除/转移性微卫星高度不稳定性（MSI-H）癌或错配修复基因缺陷肿瘤：  ①既往治疗后疾病进展且没有更佳替代疗法的实体瘤成人或儿童患者，但是用于中枢神经系统肿瘤的疗效和安全性尚未得到评估；  ②用于经氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的结直肠癌（CRC）的二线治疗。 |  | √ |
| 胃癌 | 既往使用2种或2种以上方案（包括氟尿嘧啶、铂类化疗药和HER2靶向治疗）化疗时或化疗后疾病进展的肿瘤表达 PD-L1（CPS ≥1）的局部晚期复发性或转移性胃癌或胃食管交界处腺癌的三线或以上治疗。 |  | √ |
| 食管癌 | 肿瘤表达PD-L1（CPS ≥1）、既往经1种或多种方案全身治疗后，疾病进展的复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌二线治疗。 |  | √ |
| 宫颈癌 | 化疗期间或化疗后出现疾病进展、肿瘤PD-1表达（CPS≥1）的复发或转移性宫颈癌的二线治疗。 |  | √ |
| 肝细胞癌（HCC） | 既往索拉非尼治疗失败的HCC的二线治疗。 |  | √ |
| Merkel细胞癌 | 成人和儿童复发性局部晚期或转移性Merkel细胞癌的一线治疗。 |  | √ |
| 肾细胞癌 | 与阿昔替尼联合用于晚期肾细胞癌的一线治疗。 |  | √ |
| 子宫内膜癌 | 与仑伐替尼联合用于治疗晚期或转移性、非高度微卫星不稳定性（MSI-H）/错配修复功能正常（pMMR）的、既往接受系统化疗后进展的子宫内膜癌。 |  | √ |

\*：包括一线及一线以上治疗。

**（3）特瑞普利单抗**

2018年12月，NMPA基于上海君实生物制药公司已完成的特瑞普利单抗在中国晚期黑色素瘤Ⅱ期研究有效性数据和7项临床研究的安全性数据，有条件批准其上市注册。特瑞普利单抗说明书适应症：用于治疗既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤（二线治疗）。

**（4）信迪利单抗**

2018年12月，基于信达/礼来公司ORIENT-1研究结果，信迪利单抗正式被NMPA批准上市。信迪利单抗说明书适应症：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（三线治疗）。

**（5）卡瑞利珠单抗**

2019年5月，基于江苏恒瑞医药股份有限公司SHR-1210-II-204研究结果，卡瑞利珠单抗正式被NMPA批准上市。卡瑞利珠单抗说明书适应症：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（三线治疗）。

**2、PD-1抑制剂用法用量**

目前PD-1抑制剂的给药剂量设计有两种模式：按体重给药以及按固定剂量给药，不同品种的PD-1抑制剂，同一品种国内、国外说明书给药剂量存在差异，具体详见表3。

**表3 不同PD-1抑制剂国内外用法用量**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药品 | NMPA批准用法用量 | FDA批准用法用量 |
| 纳武利尤单抗 | 3mg/kg 静脉输注q2w | * 240mg静脉输注q2w 或480mg静脉输注q4w * 与伊匹单抗联合，用于伊匹单抗给药后：3mg/kg（黑色素瘤1mg/kg）静脉输注 q3w * ＜40kg儿童用量：3mg/kg 静脉输注 q3w |
| 帕博利珠单抗 | 2mg/kg 静脉输注q3w | * 200mg静脉输注q3w * 儿科用量：2mg/kg（200mg封顶）静脉输注 q3w |
| 特瑞普利单抗 | 3mg/kg 静脉输注 q2w | / |
| 信迪利单抗 | 200mg 静脉输注 q3w | / |
| 卡瑞利珠单抗 | 200mg 静脉输注 q2w | / |

**3、PD-1抑制剂配置与输注**[4-8]

各种国内外上市的PD-1抑制剂均不含防腐剂，原则上应现用现配。PD-1抑制剂类药物的规范配置包括以下具体步骤：

（1）**PD-1抑制剂配置前注意事项**

**表4 PD-1抑制剂配置前注意事项**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 通用名 | 纳武利尤单抗 | 帕博利珠单抗 | 特瑞普利单抗 | 信迪利单抗 | 卡瑞利珠单抗 |
| 商品名 | 欧狄沃 | 可瑞达 | 拓益 | 达伯舒 | 艾瑞卡 |
| 规格 | 100mg:10mL  40mg:4mL | 100mg:4mL | 240mg:6mL | 100mg:10mL | 200mg（粉针） |
| 配置前  复温 | 说明书未提及 | 将药瓶恢复至室温（25℃或以下） | 说明书未提及 | 将药瓶恢复至室温（25℃或以下） | 冰箱取出后立即复溶和稀释 |
| 从冰箱取出后放置时间 | 说明书未提及，  尽快完成配置操作 | （25℃或以下）最长放置24小时 | 应在24小时内完成稀释液的配置 | （25℃或以下）最长放置24小时 | 冰箱取出后立即复溶和稀释 |
| 配置前  目测 | 澄清至乳光，无色至淡黄色液体 | 无色至轻微乳白色、无色至微黄色溶液 | 无色或淡黄色澄明液体，可带轻微乳光 | 澄清至微乳光，无色至淡黄色液体 | 复溶后药液应为无色或微黄色液体 |
| 可能存在少量（极少）颗粒 | 如果观察到可见颗粒，应丢弃药瓶 | 如观察到可见颗粒物或颜色异常应弃用药物 | 如观察到可见颗粒，应丢弃药品 | 未提及 |

注：复温指在药品配置前，从冰箱中取出，一般在室温（20~25℃）下放置15~30min即可。

**（2）PD-1单抗配置要点**

**表5 PD-1抑制剂配置要点**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 通用名 | | 纳武利尤单抗 | 帕博利珠单抗 | 特瑞普利单抗 | 信迪利单抗 | 卡瑞利珠单抗 |
| 商品名 | | 欧狄沃 | 可瑞达 | 拓益 | 达伯舒 | 艾瑞卡 |
| 规格 | | 100mg:10mL  40mg:4mL | 100mg:4mL | 240mg:6mL | 100mg:10mL | 200mg（粉针剂） |
| 用法用量 | | 3mg/kg q2w | 2mg/kg q3w | 3mg/kg q2w | 200mg q3w | 200mg q2w |
| 溶媒 | | 0.9% NS  5% GS | 0.9% NS  5% GS | 0.9% NS | 0.9% NS | 0.9% NS  5% GS |
| 输液管路  包材材质 | | 说明书中  无特殊要求 | 说明书中  无特殊要求 | 说明书中  无特殊要求 | 说明书中  无特殊要求 | 说明书中  无特殊要求 |
| 终浓度 | | 1~10mg/mL | 1~10mg/mL | 1~3mg/mL | 1.5~5.0mg/mL | 5mL注射用水复溶转移至100mL溶媒中 |
| 配置后  存放 | 2~8℃ | ≤24h | ≤24h（该24h包括25℃或以下最长保存6h） | ≤24h | 避光：≤24h（该24h包括20~25℃室内光照下的6h） | ≤24h |
| 室温 | 20~25℃室内光照：≤8h | ≤6h | ≤8h | 20~25℃室内光照：≤6h | ≤6h |

注：①药液的原液与稀释液均不得冷冻；②无菌操作下配置后溶液在室温存放时间：包括贮存在输液袋内以及药物输注过程的持续时间。

**（3）PD-1抑制剂配置流程举例说明**

**表6 PD-1抑制剂处方举例及配置流程**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 通用名 | | 纳武利尤单抗 | 帕博利珠单抗 | 特瑞普利单抗 | 信迪利单抗 | 卡瑞利珠单抗 |
| 商品名 | | 欧狄沃 | 可瑞达 | 拓益 | 达伯舒 | 艾瑞卡 |
| 规格 | | 100mg:10mL  40mg:4mL | 100mg:4mL | 240mg:6mL | 100mg:10mL | 200mg（粉针） |
| 处方  举例 | | 180mg+0.9%NS  100mL，ivd>60min q2w | 100mg+0.9%NS100mL，ivd>30min q3w | 240mg+0.9%NS100mL，ivd>60min q2w | 200mg+0.9%NS100mL，ivd>60min q3w | 200mg+0.9%NS100mL，ivd>30min q2w |
| 配药及输注步骤 | 1 | 抽取18mL药物缓慢注入0.9%NS82mL中，配置成终浓度为1.8mg/mL的稀释液 | 抽取4mL药物缓慢注入0.9%NS96mL中，配置成终浓度为1mg/mL的稀释液 | 抽取6mL药物缓慢注入0.9%NS94mL中，配置成终浓度为2.4mg/mL的稀释液 | 抽取20mL药物缓慢注入0.9%NS80mL中，配置成终浓度为2mg/mL的稀释液 | 抽取5mL灭菌注射用水，沿瓶壁缓慢加入，复溶，避免注射用水直接撒于药粉表面 |
| 2 | 轻轻翻转混匀 | 轻轻翻转混匀 | 轻轻翻转混匀 | 轻轻翻转混匀 | 缓慢涡旋溶解，静置至泡沫消退；抽取5mL复溶后药液转移到100mL0.9%NS注射液中 |
| 3 | 用药前建立有效静脉通道 | 用药前建立有效静脉通道 | 用药前建立有效静脉通道 | 用药前建立有效静脉通道 | 用药前建立有效静脉通道 |
| 4 | 静脉滴注至少60min | 静脉滴注至少30min | 静脉滴注至少60min | 静脉滴注至少60min | 静脉滴注至少30min |
| 5 | 输注结束后  冲洗输液管 | 输注结束后  冲洗输液管 | 输注结束后冲洗输液管 | 输注结束后冲洗输液管 | 输注结束后  冲洗输液管 |

**注意：**①各种PD-1抑制剂抽取药液后均未提及需要洗瓶；②配置完毕剩余的药液应连同原包装瓶一起，作为医疗废弃物统一集中处理；③尽量避免药品在环境中的暴露，不得将药品丢弃于废水或生活垃圾中；④应根据各医疗机构制定的相关规定处置任何未使用的药品、废液或其他废弃物。

**（3）PD-1抑制剂安全输注**

* PD-1抑制剂类药物输注过程中应注意以下几点：

①首次用药需有家属陪护；

②用药前以0.9%NS注射液建立有效静脉通道；

③选择合适的输液器，按滴注时间调节合适的滴注速度，嘱咐患者及家属不可自行调整滴速；

④护士全程定期巡视，检查输液管路和患者情况；

⑤若出现输液反应，应按照输液反应处理流程：轻度或中度输液反应在密切监测下可继续进行治疗；可考虑用解热镇痛类抗炎药和抗组胺药预防；重度输液反应，必须停止输液并永久停用；

⑥输注结束后用0.9%NS冲管；

⑦用药全程无需心电监护。

* PD-1抑制剂输注要点

**表7 PD-1抑制剂输注要点**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 通用名 | 纳武利尤单抗 | 帕博利珠单抗 | 特瑞普利单抗 | 信迪利单抗 | 卡瑞利珠单抗 |
| 商品名 | 欧狄沃 | 可瑞达 | 拓益 | 达伯舒 | 艾瑞卡 |
| 规格 | 100mg:10mL  40mg:4mL | 100mg:4mL | 240mg:6mL | 100mg:10mL | 200mg（粉针） |
| 用法用量 | 3mg/kg q2w | 2mg/kg q3w | 3mg/kg q2w | 200mg q3w | 200mg q2w |
| 输液管过滤器孔径（μm） | 0.2~1.2 | 0.2~5 | 0.2或0.22 | 0.2 | 0.2 |
| 0.2μm | √ | √ | √ | √ | √ |
| 0.22μm | √ | √ | √ | × | × |
| 5μm | × | √ | × | × | × |
| 输注途径 | 静脉输注 | 静脉输注 | 静脉输注 | 静脉输注 | 静脉输注 |
| 输注时间 | 60min | >30min | 首次至少60min  第2次可30min  后续均可30min | 30~60min | 30~60min |
| 是否需要  避光输注 | 20~25℃室内光照下最长保存8h，含给药时间 | 25℃或以下最长保存6h（未提及光源问题） | 室温下最长保存8小时，含给药时间（未提及光源问题） | 20~25℃室内光照下，最长保存6h，含给药时间 | 稀释后药液在室温下最长保存6h，含输注时间 |

注意：①不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。②请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。③输液器的要求：无菌、无热源、低蛋白结合、符合孔径要求。④各种输液器应分类存放、定期清点、先进先用。⑤各种PD-1抑制剂仅供一次性使用，单次使用后剩余的药物必须丢弃。⑥使用PD-1抑制剂类药物前，尽量避免使用全身性皮质类固醇或免疫抑制剂。

**4、PD-1抑制剂特殊人群使用**

PD-1抑制剂通过激活人体自身免疫系统发挥抗肿瘤作用，具有独特的药理作用，相关不良反应包括免疫相关不良事件和输注反应，也包括可能发生的脱靶反应（Off-target effects）。与传统抗肿瘤药物相比，PD-1抑制剂可能涉及的特殊用药人群还包括自身免疫性疾病患者、肝炎患者、移植患者等，特殊人群存在潜在免疫相关不良事件风险或其他非预期的不良反应风险，用药前应权衡利弊并谨慎选择。PD-1抑制剂在特殊人群的用药推荐详见表8。

**表8 PD-1抑制剂特殊人群使用推荐**

|  |  |
| --- | --- |
| 特殊人群 | 推荐情况 |
| 儿童 | 目前国内上市的所有PD-1抑制剂的说明书均标明：18岁以下儿童的安全性和疗效尚未确立。 |
| 纳武利尤单抗与帕博利珠单抗国外说明书：已有儿科适应症与用法（详见PD-1抑制剂临床适应症和用法用量部分）。 |
| 老人 | ≥65岁患者谨慎用药，无需剂量调整。 |
| 一般情况较差（ECOG≥2）的患者 | 谨慎使用PD-1抑制剂。 |
| 肾功能不全 | 帕博利珠单抗、纳武利尤单抗：轻或中度肾功能不全患者无需调整剂量；重度肾功能不全患者的用药数据有限。 |
| 特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗：轻度肾功能不全患者慎用，无需调整剂量；中-重度肾功能不全患者不推荐使用。 |
| 肝功能不全 | 帕博利珠单抗：轻度肝功能不全患者无需调整剂量；中-重度肝功能不全患者用药数据有限。 |
| 纳武利尤单抗：轻或中度肝功能不全患者无需调整剂量；重度肝功能不全患者用药数据有限。重度（总胆红素>3ULN和任何AST）肝损伤患者必须慎用本品。 |
| 特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗：轻度肝功能不全患者慎用，无需调整剂量；中-重度肝功能不全患者不推荐使用。 |
| 妊娠期 | 不推荐使用PD-1抑制剂。 |
| 哺乳期 | 帕博利珠单抗、纳武利尤单抗：无法排除药物会对婴儿/新生儿造成风险，停止哺乳或停止治疗。 |
| 特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗：哺乳期妇女接受本品治疗期间及末次给药后至少2个月停止哺乳。 |
|  | 信迪利单抗：哺乳期妇女接受本品治疗期间及末次给药后至少5个月停止哺乳。 |
| 自身免疫性疾病[11] | 某些情况下可考虑使用（应密切监测，启动PD-1抑制剂治疗之前，尽量把泼尼松剂量范围降到＜10mg/日）。  自身免疫性神经系统疾病患者或危及生命的自身免疫性疾病患者，尤其是免疫抑制药物不能控制或需要大剂量免疫抑制药物控制病情者，不推荐使用。 |
| 乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）携带者 | 可以使用PD-1抑制剂，疗效与未感染者相当：   * HBV感染患者，需在HBV-DNA低于2000IU/mL后再开始抗PD-1单抗治疗；即使HBV-DNA定量不高，如果HBsAb（+）和/或HBcAb（+），推荐首次PD-1抑制剂使用前开始给予抗病毒治疗，并定期监测。 * HCV感染患者，无需在接受PD-1抑制剂同时接受抗病毒治疗，但需定期监测病毒RNA水平。 |
| 接受造血干细胞或  器官移植患者[11] | 某些情况下（如：无移植排斥证据且处于免疫治疗的维持治疗阶段）可考虑谨慎使用（证据力度弱，专家推荐）。 |
| 艾滋病病毒（HIV）  携带者 | 某些情况下可考虑使用。 |
| 免疫接种的患者 | 可以使用PD-1抑制剂：   * 允许使用灭活或灭活制剂的疫苗； * 不建议接种活疫苗。 |
| 驱动基因突变阳性的NSCLC患者[11] | 某些情况下可考虑使用（证据力度弱，专家推荐）。 |
| 更换其它免疫检查点抑制剂患者[11] | 某些情况下可考虑使用（证据力度弱，专家推荐）。 |

**（二）PD-1抑制剂不良反应综合管理**

免疫检查点抑制剂与其他抗肿瘤药物一样，在表现出明确疗效的同时，也会伴随出现各种各样与其作用机制相关的独特的不良反应，称为免疫治疗相关不良反应（irAEs）。PD-1抑制剂的抗癌机制主要是作用于机体的免疫系统，理论上这种不良反应可发生于任何组织和器官，其中比较常见的是皮肤、内分泌、肝脏、胃肠道、肺、类风湿性/骨骼肌不良反应以及输注反应等，而发生在神经、血液、肾脏、心脏以及眼的不良反应较少见[11-13]。irAEs随时可能发生，但大多数程度较轻；除内分泌器官不良反应可长期存在外，大部分irAEs可逆转，或仅为暂时性反应。虽然严重不良反应的发生率较低，但一旦出现，后果比较严重，尤其需要注意的是心包炎、肺和神经系统方面的不良反应。药师应重视包括irAEs不良反应谱、风险因素、特殊人群的识别、药物治疗与全程监测在内的PD-1抑制剂相关不良反应的综合管理，具体包括以下6个方面。

（1）了解irAEs不良反应谱。最常见：皮肤黏膜不良反应、结肠炎和腹泻、肝不良反应、内分泌不良反应等；不常受累器官包括：心脏、肾、眼、神经、血液等器官、系统，也均可发生irAEs。

（2）确定免疫相关不良反应的风险因素。包括：自身免疫系统疾病的个人史、家族史、肿瘤浸润情况、条件致病菌、联合用药及职业暴露等。

（3）警惕特殊患者。包括：高龄患者（≥65岁）、怀孕和哺乳期妇女、自身免疫性疾病患者、慢性感染者等。

（4）掌握不良反应处理方法。包括：使用全身皮质类固醇激素或其他免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换去除术等，均可用于治疗irAEs。

（5）全程化评估与密切监测irAEs。包括治疗前、治疗中和治疗后三个环节：

治疗前：必须对患者进行irAEs易感性的评估。包括一系列的流程：疾病史和家族史、一般状况、自身免疫性疾病、基线实验室检查和影像学检查（大多数情况下为胸、腹、盆腔CT和头颅MRI），以及既往治疗的后遗不良反应症状。

治疗中：应密切监测，对新出现的症状及时进行评估；治疗中发生的不良事件，应考虑三种可能：疾病进展、偶然事件或irAEs。治疗期间出现的不良事件还应注意与其它药物联合治疗产生的副作用或与疾病本身的症状进行鉴别。

治疗后：疾病稳定时，仍要考虑irAEs。第一年每3个月评估一次，以后每6个月评估一次。

（6）患者教育。肿瘤患者或/及其家属/照顾者都应该在接受免疫检查点抑制剂治疗开始前被告知免疫治疗潜在的不良事件种类与表现。患者首次用药需有家属/照顾者陪护，在出现不良事件时，患者或/及家属/照顾者应该直接向治疗团队（医生、护士、药师等）报告症状，患者或/及其家属/照顾者能否清楚理解PD-1抑制剂相关不良反应对于不良反应的早期识别、及时报告与有效处理十分重要。

**1、PD-1抑制剂不良反应谱**

**（1）皮肤不良反应**[11]

皮肤不良反应是与PD-1抑制剂有关的最常见的irAE，可影响多达50％的患者，其中大多数为轻度反应。最常见的皮肤不良事件是红斑、皮疹（斑丘疹、脓疱疹）、瘙痒、反应性毛细血管增生症（CCEP，使用卡瑞利珠单抗的患者较常见）和白癜风（白癜风最常见于黑色素瘤患者）。少见的不良事件包括：斑秃、口腔炎、皮肤干燥症和光敏感；也有报道称出现了银屑病的加重，以及在既往无皮肤病史的患者中，发生了银屑病或苔藓样皮肤反应[15]。罕见的有：中毒性表皮坏死松解症（TEN）、Steven-Johnson综合征和嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹（Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms，DRESS）、急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病（Acute febrile neutrophilic dermatosis，Sweet综合征）。皮肤不良反应出现较早，通常在PD-1抑制剂治疗之后2～4周内出现。

**（2）内分泌不良反应**[11]

PD-1抑制剂相关的内分泌不良反应，主要包括甲状腺功能异常（主要是甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和甲状腺炎等）和急性垂体炎（导致垂体功能减低，包括中枢性甲状腺功能减退、中枢性肾上腺功能不足和低促性腺激素引起的性腺功能减退症等），发生率分别为5～10%与0.4%。也有其他免疫相关内分泌疾病的报道，但少有发生，包括原发性肾上腺功能减退、I型糖尿病、高钙血症和甲状旁腺功能减退等。PD-1抑制剂相关的内分泌不良反应出现时间跨度较大，但通常出现较慢，一般发生在治疗期间第10～24周左右。

**（3）肝不良反应**[11]

PD-1抑制剂相关肝不良反应为免疫相关性肝炎，主要表现为谷丙转氨酶（ALT）和（或）谷草转氨酶（AST）升高，伴或不伴有胆红素升高。一般无特征性临床表现，有些患者可伴有疲乏、发热、食欲下降、早饱等非特异性表现；胆红素升高时可出现巩膜黄染、茶色尿等。PD-1抑制剂单药使用时肝炎发生率约为5%，与CTLA-4联合治疗时，肝炎发生率增至25～30%。PD-1抑制剂相关的肝不良反应可出现在首次使用任意时间，最常出现在首次用药后8～12周。

**（4）胃肠道不良反应**[11,13]

PD-1抑制剂相关胃肠道不良反应是最常见的不良反应之一，主要表现为腹泻、结肠炎。腹泻是最常见的胃肠道不良反应，发生率＜19%，一般发生在平均3次免疫检查点抑制剂治疗后，也可能紧随第一次治疗后。当出现腹泻合并腹痛、直肠出血、粘液便和/或发热等症状时，应警惕结肠炎的发生。此外，腹泻和/或结肠炎也可在中止免疫治疗后数月出现，临床表现类似于慢性炎症性肠病。

**（5）肺不良反应**[11]

PD-1抑制剂相关的肺不良反应是一种罕见但有致命威胁的严重不良事件。临床症状主要包括：呼吸困难（53%）、咳嗽（35%）、发热（12%）或胸痛（7%），偶尔会发生缺氧且会快速恶化以致呼吸衰竭，但也有约1/3的患者无任何症状，仅有影像学异常（磨玻璃结节影或斑片结节浸润影）。目前的研究数据显示：接受PD-1抑制剂治疗的患者，肺炎的发生率约为3.6%，出现的时间相对较晚，中位发生时间在2.8个月左右。

**（6）类风湿性/骨骼肌不良反应**[11,13,14]

PD-1抑制剂相关类风湿性/骨骼肌不良反应主要表现为关节的肿胀、疼痛、晨起活动不灵/晨僵持续约30～60分钟；其它免疫治疗相关类风湿性不良反应比较少见，如：干燥综合征、腮腺炎、炎症性肌炎，偶尔出现横纹肌溶解、血管炎、系统性红斑狼疮和结节病。使用免疫检查点抑制剂治疗的患者中，关节痛的发生率约为15%，关节炎的发生率目前缺乏系统报道。类风湿性不良反应中位发生时间在开始免疫检查点抑制剂治疗后第5个月。

**（7）输注反应**[11,12]

PD-1抑制剂相关的输注反应表现出一些固定的症状，如：发热、僵硬、瘙痒、低血压、胸部不适、皮疹、荨麻疹、血管性水肿、喘息或心动过速，也包括需要紧急处理的过敏性反应。PD-1抑制剂相关输注反应发生率约为10%，其中大部分输注反应是轻微的，发生在首次输液期间。

**（8）神经不良反应**[11,16]

PD-1抑制剂相关神经不良反应很少见，发生率约为6.1%。神经不良反应包括重症肌无力、格林-巴利综合征、周围神经病、无菌性脑膜炎、脑炎和横贯性脊髓炎等，中位发生时间为用药后第6周。

**（9）血液系统不良反应**[11,13,14]

PD-1抑制剂相关的血液系统不良反应目前很少被提及，但确有发生，包括溶血性贫血、红细胞再生障碍、嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、脊髓发育不良和A型血友病等。活动期的血液系统不良反应需要与免疫治疗初期暂时性检验结果异常相区别。目前针对免疫相关血液系统不良反应的最佳治疗方式尚不明确。

**（10）肾脏不良反应**[11]

PD-1抑制剂相关的肾脏不良反应发生率＜5%，可表现为尿少、血尿、水肿、厌食以及实验室检查异常等。一般在开始PD-1抑制剂治疗后3～10个月出现。

**（11）心脏不良反应**[11,16]

PD-1抑制剂相关的心脏不良反应发生率＜1%，包括心肌炎、心包炎、心律失常和心室功能受损等。临床症状常常是非特异性的，可表现为胸痛、呼吸急促、肺水肿、双下肢水肿、心悸、心率不齐、急性心衰、心电图发现的传导阻滞等。一般发生在开始PD-1抑制剂治疗的第一个月。

**（12）眼不良反应**[11,13]

PD-1抑制剂相关的眼不良反应发生率＜1%。这些不良事件可划分为眼球炎症（包括外周溃疡性角膜炎、葡萄膜炎及伏格特-小柳-原田三氏综合征）、眼眶炎症（包括甲状腺相关眼眶病和特发性眼眶炎症，后者包括sceritis、肌炎、神经炎和泪腺炎）和视网膜及脉络膜的疾病（包括脉络膜新血管生成和黑色素瘤相关视网膜病变）。其中葡萄膜炎最常见（前葡萄膜炎较后葡萄膜炎和全葡萄膜炎更常见）。

**2、PD-1抑制剂相关不良反应处理原则**[11]

PD-1抑制剂相关不良反应的处理应按照分级原则进行。免疫检查点抑制剂相关不良反应分为五个级别：1级，轻度不良反应；2级，中度不良反应；3级，严重不良反应；4级，危及生命的不良反应；5级，与不良反应相关的死亡。分级基本与美国国立卫生研究院癌症研究所制定的《常见不良反应评定标准（CTCAE\_5.0）》相对应。

PD-1抑制剂相关不良反应的处理很大程度上依赖于糖皮质激素的使用。糖皮质激素是常用的免疫抑制剂。根据不良反应分级来判断是否需要使用糖皮质激素，以及使用糖皮质激素的剂型与剂量。1～2级的不良反应一般选择口服糖皮质激素；但由于一些特定器官的不良反应来势凶险，例如：心脏、肺、肝脏和神经系统的不良反应，则要首选高剂量静脉输注糖皮质激素。使用糖皮质激素要及时，延迟使用（＞5天）会影响部分PD-1抑制剂相关不良反应的最终处理效果，例如腹泻、结肠炎。输注反应的预防不建议使用糖皮质激素，以免影响PD-1抑制剂的治疗效果。不同分级的不良反应常规处理原则，详见表9。

**表9 PD-1抑制剂不同分级不良反应常规处理原则**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 不良反应 | 住院级别 | 糖皮质激素\* | 其他免疫抑制剂& | 免疫治疗及后续应用 |
| 1 | 无需住院 | 不推荐 | 不推荐 | 继续 |
| 2 | 无需住院 | 局部激素或全身激素治疗，口服0.5～1mg/kg/d | 不推荐 | 暂时停用\*\* |
| 3 | 住院治疗 | 全身激素治疗，口服或静脉使用甲基泼尼松龙1～2mg/kg/d | 在激素治疗3～5天后，症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用 | 停用，基于患者的风险/获益比，讨论是否恢复PD-1抑制剂治疗 |
| 4 | 住院治疗  考虑ICU | 全身激素治疗，静脉使用甲基泼尼松龙1～2mg/kg/d，连续3天；若症状缓解则逐渐减量至1mg/kg/d维持，后逐步减量，6周左右减量至停药 | 在激素治疗3～5天后，症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用 | 永久停用 |

\*：甲状腺功能减退和其它内分泌不良反应（如糖尿病），不需要使用糖皮质激素治疗，推荐使用替代激素治疗。

&：糖皮质激素无效的情况下，可考虑使用其它免疫抑制剂，包括：TNF-α抑制剂（英夫利昔单抗）、吗替麦考酚酯、他克莫司以及生物免疫性抑制剂如抗胸腺细胞球蛋白（Anti-human thymocyte globulin, ATG）等。

\*\*：仅表现为皮肤或内分泌症状可继续PD-1抑制剂治疗。

**3、PD-1抑制剂部分常见不良反应处理**[11,17]

**（1）皮肤不良反应处理**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 不良反应分级 | 临床症状 | 处理建议 | 评估和检查 |
| 斑丘疹/皮疹 | | | |
| 1 | 斑疹/丘疹区域＜10%全身体表面积（BSA），伴或不伴症状（如：瘙痒、灼痛或紧绷） | * 继续PD-1抑制剂治疗 * 局部使用润肤剂 * 口服抗组胺药 * 使用中等强度糖皮质激素（局部外用）\* | * 必要时进行血常规、肝肾功能检查 |
| 2 | 斑疹/丘疹区域10～30%全身体表面积（BSA），伴或不伴症状（如：瘙痒、灼痛或紧绷）；日常使用工具\*\*受限 | * 考虑暂停PD-1抑制剂治疗 * 局部使用润肤剂 * 口服抗组胺药 * 使用强效糖皮质激素（局部外用）\*和/或泼尼松0.5～1mg/kg/d | * 必要时进行血常规、肝肾功能检查，考虑转诊皮肤科并进行皮肤活检 |
| 3 | 斑疹/丘疹区域＞30%全身体表面积（BSA），伴或不伴症状（如：红斑、紫癜或表皮脱落），日常生活自理受限& | * 暂停PD-1抑制剂治疗 * 使用强效糖皮质激素（局部外用）\*和/或泼尼松0.5～1mg/kg/d（如无改善，剂量可增至2mg/kg/d） | * 考虑住院治疗，请皮肤科急会诊，皮肤组织活检 * 必要时进行血常规、肝肾功能检查 |
| 瘙痒 | | | |
| 1 | 轻微或局限 | * 继续PD-1抑制剂治疗 * 口服抗组胺药 * 使用中等强度糖皮质激素（局部外用）\* | * 必要时进行血常规、肝肾功能检查 |
| 2 | 强烈或广泛；间歇性；抓挠致皮肤受损（如水肿、丘疹、脱屑、苔藓化、渗出/结痂）；日常使用工具受限 | * 在加强止痒情况下可继续PD-1抑制剂治疗 * 使用强效糖皮质激素（局部外用） * 口服抗组胺药 * 某些严重患者可以考虑停用PD-1抑制剂治疗 | * 请皮肤科会诊，必要时转诊至皮肤科 * 必要时进行血常规、肝肾功能检查 |
| 3 | 强烈或广泛；持续性；日常生活自理明显受限或影响睡眠 | * 暂停PD-1抑制剂治疗 * 泼尼松/甲基泼尼松龙0.5～1mg/kg/d（如无改善，剂量可增至2mg/kg/d） * 口服抗组胺药 * γ-氨基丁酸（GABA）激动剂（加巴喷丁、普瑞巴林），难治性瘙痒可给予阿瑞匹坦或奥马珠单抗（如血IgE水平增高） | * 考虑住院治疗，请皮肤科急会诊，皮肤组织活检 * 必要时进行血常规、肝肾功能检查，必要时取活检 |
| 大疱性皮炎/Stevens-Johnson综合征（SJS）/中毒性表皮坏死松解症（TEN） | | | |
| 1 | 无症状，水疱区域＜10%全身BSA | * 暂停PD-1抑制剂治疗 * 使用强效糖皮质激素外用 | * 皮肤科急会诊，血常规、肝肾功能、电解质、C反应蛋白（CRP）检查 |
| 2 | 水疱区域占10～30%全身BSA伴疼痛；日常生活自理明显受限 | * 暂停PD-1抑制剂治疗 * 泼尼松/甲基泼尼松龙0.5～1mg/kg/d | * 皮肤科急会诊，血常规、肝肾功能、电解质、C反应蛋白（CRP）检查 |
| 3 | 水疱区域＞30%全身BSA，日常生活自理明显受限；SJS或TEN | * 永久停止PD-1抑制剂治疗 * 泼尼松/甲基泼尼松龙1～2mg/kg/d | * 需要住院治疗，有指征入住ICU监护或烧伤病房 * 请皮肤科、眼科、泌尿科急会诊 * 血常规、肝肾功能、电解质、C反应蛋白（CRP）、补体等相关炎症因子检查 * 必要时皮肤活检 |
| 4 | 水疱区域＞30%全身BSA，合并水、电解质紊乱；致死性SJS或TEN |
| 反应性毛细血管增生症（CCEP） | | | |
| 1 | 单个或多个结节，最大径＜10mm，伴或不伴有破裂出血 | * 继续PD-1抑制剂治疗 * 针对出血患者，予以局部处理以防止感染 |  |
| 2 | 单个或多个结节，最大径＞10mm，伴或不伴有破裂出血 | * 继续PD-1抑制剂治疗 * 根据病情需要考虑局部治疗，如激光或外科切除 * 针对出血患者，予以局部处理以防止感染 |  |
| 3 | 多个结节，伴有感染 | * 暂停PD-1抑制剂治疗 * 根据病情需要考虑局部治疗，如激光或外科切除 * 伴有局部感染的患者，行抗感染治疗 |  |

\*：推荐短期使用强效糖皮质激素（弱强效：0.1%糠酸莫米松乳膏；中强效：0.05%二丙酸倍他米松乳膏；高强效：0.05%氟轻松乳膏/软膏、0.1%糠酸莫米松软膏），而不是长期使用弱效糖皮质激素。

\*\*：日常使用工具是指做饭、购买衣物、使用电话、理财等。

&：日常生活自理是指洗澡、穿脱衣物、吃饭、盥洗、服药等，并未卧床不起。

**（2）甲状腺不良反应处理**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 不良反应分级 | 临床症状 | 处理建议 | 评估和检查 |
| 甲状腺功能减退\* | | |  |
| 1 | 无症状：只需临床或诊断性检查；无需治疗 | * 继续PD-1抑制剂治疗 | * 每4～6周监测一次TSH及游离T4 * 如确诊为中枢性甲状腺功能减退，参照垂体炎治疗 |
| 2 | 有症状：需要行甲状腺激素替代疗法；日常使用工具受限\*\* | * 继续PD-1抑制剂治疗 * TSH升高（＞10μIU/mL），补充甲状腺素（0.5～1.5μg/kg/d）或左旋甲状腺素（1.6μg/kg/d或75～100μg/d） | * 每4～6周监测一次TSH及游离T4 * 请内分泌科会诊 * 如确诊为中枢性甲状腺功能减退，参照垂体炎治疗 |
| 3 | 严重症状：个人日常生活自理受限&；需要住院治疗 | * 继续PD-1抑制剂治疗 * TSH升高（＞10μIU/mL），补充甲状腺素 |
| 4 | 危及生命，需要紧急干预 | * 继续PD-1抑制剂治疗 * TSH升高（＞10μIU/mL），补充甲状腺素 |
| 甲状腺功能亢进 | | |  |
| 1 | 无症状：只需临床或诊断性检查；无需治疗 | * 继续PD-1抑制剂治疗 * 如有症状，普萘洛尔、美托洛尔或阿替洛尔口服缓解症状 | * 4～6周后复查甲状腺功能（TFTs），如果已经缓解，无需进一步治疗；如果过TSH仍低于正常值，游离T4/总T3升高，建议行4小时或24小时摄碘率以明确是否有甲状腺机能亢进或弥漫性甲状腺肿（Graves病）等 * 甲状腺功能亢进通常会发展为甲状腺功能减退，监测TSH水平，如TSH升高（＞10μIU/mL），则开始补充甲状腺素 |
| 2 | 有症状：需要行甲状腺激素抑制治疗；日常使用工具受限\*\* |
| 3 | 严重症状：个人日常生活自理受限&；需要住院治疗 |
| 4 | 危及生命，需要紧急干预 |

\*：中枢性甲状腺功能减退按垂体炎治疗，需使用激素。

\*\*：日常使用工具是指做饭、购买衣物、使用电话、理财等。

&：日常生活自理是指洗澡、穿脱衣物、吃饭、盥洗、服药等，并未卧床不起。

**（3）肝脏不良反应处理**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 不良反应分级 | 临床症状 | 处理建议 | 评估和检查 |
| 1 | AST或ALT＜3倍正常值上限（ULN）  总胆红素＜1.5倍ULN | * 继续PD-1抑制剂治疗 | * 每周检测一次肝功能 * 如肝功能稳定，适当减少监测频率 |
| 2 | AST或ALT 3～5倍ULN  总胆红素1.5～3倍ULN | * 暂停PD-1抑制剂治疗 * 口服泼尼松，0.5～1mg/kg/d * 如肝功能好转，缓慢减量，总疗程少于4周 * 泼尼松剂量减至≤10mg/d，且肝毒性≤1级，可重新开始PD-1抑制剂治疗 | * 每3天监测一次肝功能 * 必要时可选择肝脏活检 |
| 3 | AST或ALT 5～20倍ULN  总胆红素3～10倍ULN | * 停用PD-1抑制剂治疗 * 静脉使用泼尼松1～2mg/kg/d * 待肝毒性降至2级后，可等效改换口服的泼尼松并继续缓慢减量，总疗程少于4周 * 再次启用PD-1抑制剂治疗发生严重肝脏毒性的几率增加，仅当会诊后谨慎再次用药（泼尼松剂量减至≤10mg/d，且肝毒性≤1级） * 如3日后激素治疗未改善或加重，在激素治疗基础上考虑加用吗替麦考酚酯（0.5～1g， q12h），如麦考酚酯效果仍不佳，可加用他克莫司 | * 每1～2天监测一次肝功能 * 请肝病专家会诊 * 进行肝脏CT或超声检查 * 必要时考虑肝脏活检 |
| 4 | AST或ALT＞20倍ULN  总胆红素＞10倍ULN | * 永久停止PD-1抑制剂治疗 * 静脉使用泼尼松1～2mg/kg/d * 待肝毒性降至2级后，可等效改换口服的泼尼松并继续缓慢减量，总疗程少于4周 * 如3日后激素治疗未改善或加重，在激素治疗基础上考虑加用吗替麦考酚酯（0.5～1g， q12h），如麦考酚酯效果仍不佳，可加用他克莫司 |

**（4）胃肠道不良反应处理**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 不良反应分级 | 临床症状 | 处理建议 | 评估和检查 |
| 1 | 无症状；只需临床观察或诊断性观察（1级腹泻：≤4次/日） | * 继续PD-1抑制剂治疗 * 必要时口服补液、使用止泻药物对症处理 * 避免高纤维/乳糖饮食 | * 基线检查：血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能 * 粪便检查：白细胞、虫卵、寄生虫、病毒、艰难梭菌霉素和培养耐药病原体 * 密切观察24～48h是否发生变化和进展 |
| 2 | 腹痛；大便黏液或带血（2级腹泻：4～6次/日） | * 暂停PD-1抑制剂治疗 * 无需等待结肠镜检查即可开始激素治疗：口服泼尼松，1mg/kg/d * 一旦症状改善≤1级毒性，开始4～6w激素维持治 * 如48～72小时激素治疗无改善或加重：增加剂量至2mg/kg/d，考虑加用英夫利昔单抗5mg/kg | * 基线检查：血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能 * 粪便检查：白细胞、虫卵、寄生虫、病毒、艰难梭菌霉素和培养耐药病原体 * 有结肠炎体征则进行胃肠X线检查 * 预约结肠镜检查和活检 |
| 3 | 剧烈腹痛；大便习惯改变；需要药物干预治疗；腹膜刺激征（3级腹泻：≥7次/日） | * 暂停PD-1抑制剂治疗 * 饮食指导（禁食、流食、全肠外营养） * 无需等待结肠镜检查即可开始激素治疗：静脉注射甲基泼尼松龙2mg/kg/d * 一旦症状改善≤1级毒性，开始4～6w激素维持治疗 * 如48小时激素治疗未改善或加重，在激素治疗基础上考虑加用英夫利昔单抗5mg/kg（禁忌或耐药者可考虑维多珠单抗（vedolizumab）300mg） | * 基线检查：血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能 * 粪便检查：白细胞、虫卵、寄生虫、病毒、艰难梭菌霉素和培养耐药病原体 * 有结肠炎体征则推荐盆腹腔增强CT * 预约结肠镜检查和活检 * 每天复查血常规、肝肾功能和电解质 |
| 4 | 症状危及生命；需要紧急干预治疗 | * 永久停止PD-1抑制剂治疗 * 饮食指导（禁食、流食、全肠外营养） * 无需等待结肠镜检查即可开始激素治疗：静脉注射甲基泼尼松龙2mg/kg/d * 一旦症状改善≤1级毒性，开始4～6w激素维持治疗 * 如48小时激素治疗未改善或加重，在激素治疗基础上考虑加用英夫利昔单抗5mg/kg（禁忌或耐药者可考虑维多珠单抗（vedolizumab）300mg） |

**（5）肺不良反应（肺炎）处理**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 不良反应分级 | 临床症状 | 处理建议 | 评估和检查 |
| 1 | 无症状；局限于单个肺叶或＜25%肺实质 | * 酌情推迟PD-1抑制剂治疗 * 如影像学好转，密切随访并恢复治疗 * 如影像学无改变，考虑继续治疗并密切随访直至出现新的症状 * 如影像学进展，升级治疗方案，暂停PD-1抑制剂治疗 | * 基线检查：胸部CT、血氧饱和度、血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能（TFTs）、红细胞沉降率（ESR）、肺功能 * 酌情痰检排除病原体感染 * 每2～3天症状监测、复查血氧饱和度 * 3～4周后复查胸部CT及肺功能 |
| 2 | 出现新的症状/或症状恶化，包括：呼吸急促、咳嗽、胸痛、发热和缺氧；涉及多个肺叶且达到25～50%的肺实质，影响日常生活\*\*，需要使用药物干预 | * 暂停PD-1抑制剂治疗，直至不良反应降至≤1级，可在评估后考虑使用 * 静脉注射甲基泼尼松龙1～2 mg/kg/d * 治疗48～72小时后，若症状改善，激素在4～6周内按每周5～10mg逐步减量； * 如症状无改善，按3～4级不良反应升级治疗 * 如不能排除感染，需考虑加用经验性抗感染治疗 | * 行胸部高分辨CT，血常规、肝肾功能、电解质、肺功能分析 * 行鼻拭子、痰培养及药敏、血培养及药敏、尿培养及药敏等检查，排除病原体感染 * 每3天监测：病史和体格检查、血氧饱和度（静息与活动状态下） * 每周复查胸部CT、血液检查、肺功能 * 酌情行支气管镜或支气管肺泡灌洗，不典型病变部位考虑活检 |
| 3 | 严重的新发症状，累及所有肺叶或＞50%肺实质，个人自理能力受限&，需吸氧，需住院治疗 | * 永久停止PD-1抑制剂治疗 * 静脉注射甲基泼尼松龙2mg/kg/d * 酌情行肺通气治疗 * 治疗48小时后，若症状改善，继续治疗至不良反应≤1级，然后激素在4～6周内逐步减量 * 如48小时激素治疗未改善或加重，在激素治疗基础上考虑加用英夫利昔单抗5mg/kg或吗替麦考酚酯（1g，q12h）或静脉注射免疫球蛋白 | * 行胸部高分辨CT，血常规、肝肾功能、电解质、肺功能分析 * 行鼻拭子、痰培养、血培养、尿培养，排除病原体感染 * 行支气管镜或支气管肺泡灌洗，不典型病变部位考虑活检 |
| 4 | 危及生命的呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征（ARDS），需插管等紧急干预措施 |

\*\*：日常使用工具是指做饭、购买衣物、使用电话、理财等。

&：日常生活自理是指洗澡、穿脱衣物、吃饭、盥洗、服药等，并未卧床不起。

**4、PD-1抑制剂相关不良反应监测**[11]

在应用PD-1抑制剂治疗过程中，不良反应监测与疗效评价同等重要。不良反应监测包括治疗中监测和治疗后随访。治疗中监测是指正在接受PD-1抑制剂治疗期间，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现不良反应。治疗后随访是指PD-1抑制剂治疗结束后一段时间内，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现一些延迟性不良反应。目前认为患者在PD-1抑制剂治疗结束后，应至少监测一年。PD-1抑制剂不良反应监测项目详见表10。

**表10 PD-1抑制剂相关不良反应监测项目**

|  |  |
| --- | --- |
| 监测项目 | 具体内容 |
| 一般情况 | * 在每次随访时均应进行临床症状级不良事件的评估，包括体格检查（含神经系统检查）、排便习惯等 |
| 影像学检查 | * 在PD-1抑制剂治疗期间，每4～6周复查胸、腹、盆腔CT等 * 根据特定症状，不定期进行特定部位的CT检查 * 每半年～1年，复查脑MR、全身扫描（证据力度弱，专家推荐） |
| 一般血液学检查 | * 在PD-1抑制剂治疗期间，每2～3周复查一次或根据指征复查血常规、血生化（全套） * 如有指征，不定期对Hb1Ac、HBsAg、HBsAb、HBcAb、HCVAb、CMV抗体、HIV抗原（p24）进行检测 * 如有指征，不定期对HBV-DNA、HCV -RNA进行监测（证据力度弱，专家推荐） |
| 皮肤、粘膜 | * 每次药学查房，均进行皮肤、粘膜检查，尤其针对具有自身免疫性皮肤病史的患者 * 监测受累的体表面积与病变类型，摄影记录 * 如有指征，行皮肤活检（证据力度弱，专家推荐） |
| 胰腺 | * 如无症状，无需常规监测 * 有症状者，及时行血、尿淀粉酶以及胰腺影像学检查 |
| 甲状腺 | * 在PD-1抑制剂治疗期间，每4～6周复查一次甲状腺功能（TFTs），根据症状每12周复查一次 * 如果TSH高，不定期查TPOAb * 如果TSH低，不定期查TRAb |
| 肾上腺、垂体 | * 在PD-1抑制剂治疗期间，每2～3周复查晨起8点的血浆皮质醇、ACTH以及TFTs，然后每6～12周随访 * 必要时，不定期检测LH、FSH、睾酮等 |
| 肺 | * 在PD-1抑制剂治疗期间，每4～6周复查静息或活动时血氧饱和度，以及常规肺部影像学检查 * 既往肺部疾病（如：COPD、NSIP、结节病或肺纤维化）的患者，不定期行肺功能和6分钟步行实验（6MWT） * 必要时行肺活检（证据力度弱，专家推荐） |
| 心血管 | * 在PD-1抑制剂治疗期间，每2～4周复查ECG、心肌酶谱等 * 不定期复查心梗标志物（如肌钙蛋白I或T等）、BNP或pro-BNP * 必要时复查24小时动态ECG（证据力度弱，专家推荐） |
| 类风湿性/骨骼肌 | * 如无症状，无需常规监测 * 如先前存在疾病的患者，不定期进行关节检查/功能评估 |

**5、PD-1抑制剂患者教育要点**[18-20]

相比于传统的肿瘤化疗，PD-1抑制剂相关不良反应的发生率较低且多为轻-中度，具有可逆性，但少数严重不良反应可导致致命后果。早期识别、报告和治疗对PD-1抑制剂不良反应管理十分重要。患者在治疗前与用药期间，临床药师应做好患者及/或其家属/照顾者PD-1抑制剂相关不良反应的宣传教育工作。具体的宣教要点包括：

（1）患者目前使用PD-1抑制剂的名称、使用剂量、治疗周期；

（2）PD-1抑制剂相关的不良反应类别和表现，发生时间，是否可逆转；

PD-1抑制剂的不良反应可出现在治疗开始后的任何时间，甚至治疗停止后，但大多数在数周至6个月内发生（详见表11），如果可以早期识别并及时处理，大部分不良反应是轻微和可逆的。

**表11 PD-1抑制剂不良反应发生的中位时间**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 不良反应发生率 | 发生部位 | 发生时间 |
| ≥10% | 皮肤 | 大约3.5个月 |
| 胃肠道 | 大约2个月 |
| <10% | 肝脏 | 大约2.5个月 |
| 肺 | 大约3个月 |
| 内分泌 | 大约7个月 |
| 肾 | 大约4.5个月 |

（3）出现PD-1抑制剂相关不良反应如何自我管理：

①首次用药需有家属/照顾者陪护；

②遵照医嘱进行相关不良反应项目定期监测（详见第4部分“PD-1抑制剂相关不良反应监测”）；

③用药期间或用药后出现下述症状，应及时急诊或/并告知主管医生：

a.输液期间或输液后出现过敏反应症状，如：头晕、心悸、面部肿胀或呼吸困难等；

b.出现疑似感染症状，如发热（≥38℃）伴寒战、严重咽痛伴痰咳（咳脓痰或发绿痰）、尿液浑浊或发臭、皮肤红肿/疼痛/触痛/疮；

c.腹泻/排便习惯改变：黑色柏油便、血液/粘液便、严重的腹痛；

d.出现肺部症状，如：新出现的或恶化的咳嗽、胸痛、咯血、呼吸急促或呼吸困难；

e.出现肾脏症状，如：腰痛、血尿、脚/小腿肿胀、尿量/颜色改变；

f.出现血糖症状，如：出现口渴和/或经常需要排尿等。

④用药期间或用药后出现下述症状及时告知主管医生：

a.贫血症状，如：异常疲倦或虚弱；

b.肝脏问题症状，如：巩膜/皮肤黄染、粪便白色或黏土色；

c.甲状腺症状，如：体重异常增加或减轻、怕冷/怕热、声音嘶哑等；

d.视力变化、眼痛或发红；

e.皮肤出现皮疹、水疱或瘙痒。

**表12 常见不良反应的自我照护**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 不良反应类型 | 表现 | 自我照护 |
| **皮肤不良反应** | 皮疹、瘙痒等 | * 保护皮肤   + 清洁皮肤时，使用无刺激的皂液、浴液，水温不宜过高   + 每天使用无酒精无刺激的保湿润肤霜，顺着毛发生长的方向涂抹，直至完全吸收   + 外出时避免阳光照射，采取防晒措施，如戴遮阳帽、打遮阳伞、涂抹防晒用品 * 皮肤护理   + 保持皮肤的清洁和湿润，使用保湿润肤霜，每天2～3次   + 使用柔软纸巾时避免来回擦拭皮肤，使用温水洗浴，避免水温过高损伤皮肤   + 穿着质地柔软宽松的纯棉衣服，不要穿化纤和材质较硬的衣服，防止因衣服材质粗糙或摩擦使皮肤破损   + 勤剪指甲，以免指甲过长抓破皮肤，瘙痒时避免用手抓挠皮肤，可轻拍以缓解局部不适   + 睡眠时保持空气凉爽   + 一旦出现瘙痒或红斑时，局部外用清凉剂（如：薄荷），或布类物品冷敷或轻拍局部皮肤   + 出现严重皮肤反应，需遵照医生处方正确使用口服或外用药物 |
| **消化道**  **不良反应** | 腹泻、腹痛、大便带血等 | * 注意保持肛周皮肤清洁，每次便后用柔软卫生纸清洁，并温水清洗肛周，避免肛周皮肤破损 * 适当增加饮水量，约3000mL/天 * 每天排便4次及以上，或大便带血时，需要到医院就诊 * 应减少以下食物的食用：高纤维、高脂肪、生冷食物、乳制品、酒、咖啡、糖等 |
| **肝脏**  **不良反应** | 恶心呕吐、疲乏、皮肤和/或巩膜变黄（黄疸）、尿液变黄 | * 定期监测肝功能 * 多进食含维生素食物，如：水果蔬菜 * 避免高脂肪饮食摄入，如红肉（猪牛羊）、黄油等 * 出现上述症状或检查结果时，需及时与医院联系 |
| **肺部**  **不良反应** | 咳嗽咳痰、气短、胸痛 | * 当出现上述肺部症状或原有症状加重时，需及时到医院就诊 * 以下人群需特别注意：老年人、哮喘、慢性阻塞性肺炎或有其它心肺疾病症状的患者 |
| **内分泌**  **不良反应** | 1、甲状腺功能亢进：性情急躁、多汗、怕热、心悸、食欲亢进  2、甲状腺功能低下：怕冷、体重增加、嗜睡、水肿  3、垂体炎：复视、口渴、头疼、尿量大 | * 定期监测促肾上腺皮质激素和甲状腺激素，密切随访 * 如检查结果异常或感觉不适时，需及时告知医护人员，必要时到医院就诊 |
| **关节痛和关节炎** | * 关节疼痛 * 行走困难 * 关节肿胀 * 红斑 | * 轻度时每天可进行适当的活动，每次30分钟，可以改善体力和睡眠，减轻疼痛 * 还可以选择中等强度的锻炼方式，如瑜伽、太极、气功、游泳、散步等有氧运动 * 活动前做好热身，活动时注意关节的保护，防止跌倒发生，尤其变换体位时（如起床、久坐起立等），动作要缓慢 * 如关节出现不适感觉时，需及时报告医护人员，必要时到医院就诊 |
| **输液反应** | 输注过程中或输液后1～2小时内出现皮肤潮红、瘙痒、畏寒、发热、出汗、胸闷、头痛、头晕等症状 | * 治疗前如实告知是否有药物过敏史 * 首次输注应有家属/照顾者陪护 * 输注过程中不可随意调节输液速度，输液结束后建议休息1～2小时，无不适方可离院 * 当身体出现不适时，立即告知医护人员 |

**6、PD-1抑制剂相关不良反应处理过程中应关注的其他药学监护**[11]

理论上讲，使用免疫抑制剂治疗PD-1抑制剂相关的不良反应时，免疫抑制剂本身也会带来一些额外风险，需要引起药师关注。使用免疫抑制剂如糖皮质激素类药物可能导致高血糖、水钠潴留和焦虑等不良反应。另外，虽然长期使用皮质激素的可能性较小，但仍须注意长期用药会导致相关并发症，如库欣综合征、骨质疏松和肌肉功能萎缩等，迅速撤药也会引起医源性肾上腺功能不全。

**（1）使用糖皮质激素应关注的问题**

长期使用糖皮质激素，增加机会性感染的风险，建议长期使用糖皮质激素（泼尼松＞20mg/日，持续4周以上）的患者，针对性予以预防卡氏肺孢子菌肺炎的措施。对更长时间使用糖皮质激素（泼尼松＞20mg/日，持续6周以上）的患者，还要考虑使用抗真菌药物（如：氟康唑），以预防真菌性肺炎。

长期使用糖皮质激素的患者（尤其是大剂量使用糖皮质激素：氢化可的松＞250 mg/d；氢化可的松与地塞米松的等效剂量：20mg:0.75mg=266.6mg:10mg；氢化可的松:地塞米松:强的松:甲强龙=20mg:0.75mg:5mg:4mg），如果正在使用非甾体类抗炎药（Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs，NSAIDs）或抗凝药物（出血风险增加），推荐考虑使用质子泵抑制剂或H2受体阻滞剂治疗。

长期使用糖皮质激素的患者，增加了发生骨质疏松的风险，推荐口服补充维生素D和钙剂，以预防骨质疏松症。

**（2）使用其它免疫抑制剂应关注的问题**

英夫利昔单抗：用药前应注意部分患者存在使用禁忌：穿孔、结核或其他活动性感染（败血症、脓肿、机会性感染）、中-重度心力衰竭（纽约心脏学会心功能分级III/IV级）。因其自身存在的肝不良反应，英夫利昔单抗不应用于PD-1抑制剂相关肝脏损伤的患者中；英夫利昔单抗一般1～3天内起效，但有些患者是在2周后的第2次使用时获益。在使用英夫利昔单抗后，应长期口服强的松并逐渐停药。

吗替麦考酚酯：具有活动性消化系统疾病患者慎用；存在严重慢性肾功能不全（肾小球滤过率＜25mL/min/1.73m2）的患者慎用，应注意严密监测。服药期间应注意防晒，并定期监测全血细胞计数（第一个月每周一次，第二、三月每月两次，以后每月一次）。

他克莫司：目前有他克莫司成功治疗激素治疗失败的免疫相关不良反应的案例报道。他克莫司个体差异大，临床应用需要根据血药浓度调整剂量。用药期间注意常规监测：血压、心电图、视力、血细胞计数、血糖浓度、血钾及其它电解质、肾功能、肝功能、凝血功能。

1. **PD-1抑制剂其他相关问题**
2. **基于药代动力学的药物相互作用**

PD-1抑制剂是人源化或全人源化单克隆抗体，目前尚未有该类药物与其他临床常用药物的药代动力学相互作用研宄的数据。

PD-1抑制剂类单克隆抗体采用与内源性IgG相同的方式通过分解代谢，以小肽和氨基酸的形式从血液循环中清除，不经细胞色素P450（CYP）酶或其他药物代谢酶代谢。因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响PD-1抑制剂的药代动力学[4-10]。

1. **优势人群的选择**

免疫治疗下的优势人群特征的发现以及总结，有助于推进免疫治疗进入精准时代，更好地筛选出确实能够获益的患者进行免疫治疗。目前，癌症免疫治疗方面有三大类生物标志物[21]：第一类属于反映肿瘤炎症状态的生物标志物，例如PD-L1的表达水平；第二类生物标志物揭示了肿瘤的免疫原性，也就是引发免疫反应的可能性，例如肿瘤突变负荷（TMB）；第三类针对肿瘤本身以外的宿主环境，例如微生物组，也可能与患者对免疫疗法的反应程度有关。在肿瘤诊治和相关检测的临床实践中，目前指南推荐的指标主要有：

（1）PD-L1表达水平

（2）高微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复基因缺陷（dMMR）

（3）肿瘤突变负荷（TMB）

其它免疫疗法生物标志物，如POLE/POLD突变、GEP、TILs等的临床应用还需要更多的研究证据支持。随着科学研究的继续深入，相信会有更多的方法帮助临床筛选治疗优势人群。

**3、抗生素的使用对PD-1抑制剂抗癌效果的影响**

一些人体及动物试验发现，肠道菌群失调会影响免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的疗效。关于抗生素使用对免疫检查点抑制剂的影响多为小样本研究，其中包括两项高度引起临床关注的高级别临床试验：

一项是法国Gustave Roussy癌症中心学者Derosa发现：PD-1±CTLA-4治疗转移性肾细胞癌（mRCC）前一个月使用抗生素，无进展生存期（PFS）从8.1个月缩短至2.3个月，研究结果于2017年泌尿生殖肿瘤论坛（GUCS）公布[22]。

另外一项来自于英国的临床研究显示：在接受免疫治疗（PD-1/PD-L1抑制剂）前一个月内接受过广谱抗生素治疗的患者，在非小细胞肺癌中总生存期分别为2.5个月vs 26个月，黑色素瘤中是3.9 vs 14个月，其他实体瘤是1.1 vs 11个月。免疫治疗前一个月内使用抗生素的患者，总生存期平均为2个月，而未经抗生素治疗的患者，则为26个月。该研究为期3年，纳入196名患者，发表于2019年JAMA Oncology[23]。

总的来说，目前的研究不建议在抗生素使用后的一个月内使用免疫检查点抑制剂进行治疗，但还需要更多的临床数据进一步证实。

**4、质子泵抑制剂（PPI）的使用对PD-1抑制剂治疗效果的影响**[24]

关于PPI对免疫检查点抑制剂类药物治疗效果的影响，一项来源于CheckMate 069的回顾性分析显示：基线时接受质子泵抑制剂治疗的患者，纳武利尤单抗联合易普利姆玛治疗时的客观缓解率减半，PFS和OS也几乎减半，但易普利姆玛单药治疗时无上述影响。多因素分析结果也是如此。研究人员认为，在免疫疗法之前，质子泵抑制剂可能建立了一种独特的炎症免疫状态，并干扰免疫治疗的疗效。在应用PD-1为基础的免疫治疗时，是否需要考虑质子泵抑制剂的影响，需要有更多的临床数据进一步证实。

5、**免疫抑制剂治疗PD-1抑制剂相关的不良反应是否影响免疫治疗疗效**

针对这一问题，目前无正式的、前瞻性的研究结论。回顾性分析提示：基线时服用类固醇（强的松≥10mg/d），可能影响疗效、降低生存获益[25]；而短程激素治疗用于处理PD-1抑制剂相关不良反应对患者的预后无不利影响[26]。要完全回答这一问题，需要关注更多细节，包括免疫抑制剂的种类、使用时机、使用时长以及患者的治疗结局等。

**参考文献**

1. Burnet F M. Immunological aspects of malignant disease[J]. Lancet, 1967,1(7501):1171-1174. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)92837-1.
2. Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012,12(4):252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
3. [Centanni M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Centanni%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30815848), [Moes DJAR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moes%20DJAR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30815848), [Trocóniz IF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Troc%C3%B3niz%20IF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30815848), et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. [Clin Pharmacokinet.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30815848) 2019 Jul;58(7):835-857.
4. 纳武利尤单抗注射液说明书（NMPA），核准日期：2018年6月15日.
5. 帕博利珠单抗注射液说明书（NMPA），核准日期：2019年9月29日.
6. 特瑞普利单抗注射液说明书（NMPA），核准日期：2019年1月17日.
7. 信迪利单抗注射液说明书（NMPA），核准日期：2018年12月24日.
8. 注射用卡瑞利珠单抗说明书（NMPA），核准日期：2019年5月29日.
9. 纳武利尤单抗FDA 说明书，核准日期：2019年2月. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
10. 帕博利珠单抗FDA 说明书，核准日期：2019年9月. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
11. 中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南（2019）.
12. NCCN Guidelines: Management of Immunotherapy-Related Toxicities (Version 2. 2019).
13. Puzanov I,  [Diab A](javascript:void(0);), [Abdallah K](javascript:void(0);), et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer.2017 11 21 ;5(1):95.
14. J. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142.
15. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. Curr Opin Oncol 2016;28:254-263.
16. Saralinh Trinh, Alex Le, Sajida Gowani, et al. Management of Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: a Minireview of Current Clinical Guidelines. Asia‑Pacific Journal of Oncology Nursing. 2019, 6(2): 154-160.
17. 常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0版.
18. 中国癌症基金会：肿瘤免疫治疗患者教育手册.
19. UpToDate数据库.
20. BC Cancer Drug Manual. <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#p-content>.
21. <https://www.medscape.com/viewarticle/911719#vp_2>.
22. Derosa L, et al. Impact of antibiotics on outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. GUCS 2017, Abstract 462.
23. Pinato DJ, [Howlett S](javascript:void(0);), [Ottaviani D](javascript:void(0);) , et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. JAMA Oncol. September 12, 2019.
24. Homicsko K, Richtig G, Tuchmann F, et al. Proton pump inhibitors negatively impact survival of PD-1 inhibitor based therapies in metastatic melanoma patients.2018 ESMO大会摘要号:LBA2.
25. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer.J Clin Oncol 2018;36:2872-2878.
26. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD.Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):158-168.

**起草专家组：**

**顾问：**

李国辉 中国医学科学院肿瘤医院 主任药师

黄红兵 中山大学肿瘤防治中心 主任药师

杨 敏 广东省人民医院 主任药师

陈 孝 中山大学附属第一医院 主任药师

刘世霆 南方医科大学南方医院 主任药师

郑志华 广东省药学会 主任药师、副理事长兼秘书长

**执笔：**

刘 韬 中山大学肿瘤防治中心 副主任药师

潘 莹 中山大学肿瘤防治中心 主管药师

**成员（以姓氏拼音为序）：**

蔡 德 汕头大学医学院第一附属医院 主任药师

蔡庆群 广州中医药大学附属第一医院 副主任药师

陈文瑛 南方医科大学第三附属医院 主任药师

陈吉生 广东药科大学附属第一医院 主任药师

陈卓佳 中山大学肿瘤防治中心 副主任药师

陈 杰 中山大学附属第一医院 副主任药师

郭 丹 南方医科大学南方医院 主任药师

黄际薇 中山大学附属第三医院 主任药师

何艳玲 广州市妇女儿童医疗中心 主任药师

季 波 南部战区总医院 副主任药师

简晓顺 广州医科大学附属肿瘤医院 副主任药师

黎小妍 中山大学附属第六医院 主任药师

李 健 南部战区总医院 主任医师

李国成 中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师

李庆南 汕头市中心医院 副主任药师

李玉珍 中山大学附属第八医院 主任药师

赖伟华 广东省人民医院 主任药师

劳海燕 广东省人民医院 主任药师

林 华 广东省中医院 主任药师

罗崇彬 广州市花都区人民医院 主任药师

孟 珺 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院 主任药师

梅清华 广东省第二人民医院 主任药师

莫国栋 中山市第二人民医院 主任药师

邱凯锋 中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师

唐洪梅 广州中医药大学附属第一医院 主任中药师

田 琳 中山大学附属第五医院 主任药师

王 勇 南方医科大学珠江医院 主任药师

王 勇 广东省药学会 学术部主任

王 峰 中山大学肿瘤防治中心 副主任医师

王 燕 广州市第一人民医院 主任医师

王立军 北京大学深圳医院 主任药师

王景浩 暨南大学附属第一医院 副主任药师

王风华 中山大学肿瘤防治中心 主任医师

王若伦 广州医科大学附属第二医院 主任药师

吴建龙 深圳市第二人民医院 主任药师

吴晓松 暨南大学附属第一医院 主任药师

伍俊妍 中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师

吴新荣 南部战区总医院 主任药师

魏 理 广州医科大学附属第一医院 主任药师

谢守霞 深圳市人民医院 主任药师

杨西晓 南方医科大学深圳医院 主任药师

杨 威 中山大学附属第一医院 副主任药师

严鹏科 广州医科大学附属第三医院 主任药师

周本杰 中山大学附属第七医院 主任药师

曾英彤 广东省人民医院 主任药师

邹尚荣 广州市第八人民医院 主任药师

朱志伟 汕头大学医学院附属肿瘤医院 主任药师

郑锦坤 粤北人民医院 主任药师

张述耀 广州市红十字会医院 主任药师

张志东 暨南大学附属第一医院 副主任药师

**秘书：**

梁蔚婷 中山大学肿瘤防治中心 主管药师

李晓燕 中山大学肿瘤防治中心 主管药师

魏 雪 中山大学肿瘤防治中心 主管药师

刘 澍 中山大学肿瘤防治中心 主管药师