

出國報告（出國類別：國際醫學會議）

2017 年 美國皮膚科醫學年會

(生物製劑、免疫治療的時代的來臨)

服務機關：高雄榮民總醫院 皮膚科

姓名職稱：魏楷哲主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：2017/3/1~2017/3/9

報告日期：2017/4/5

摘要:

美國皮膚科醫學會(AAD)，是世界上最大的皮膚科醫學會議，提供最先進的醫療照護知識與新的儀器發展資訊。此次在奧蘭多舉行六天的會議。

此次會議的主軸，主要有三個:

1. 許多皮膚疾病不只是皮膚問題，也會增加全身系統性疾病風險。

例如: 乾癬會增加代謝症候群及心血管疾病，增加風險和香菸造成的風險不相上下。

2. 生物製劑治療嚴重皮膚發炎性疾病(乾癬、異位性皮膚炎、天皰瘡)。

未來兩年，將有十種以上新的生物製劑進入皮膚科治療的領域，台灣的醫療相關人員須及早準備。

3. 癌症免疫治療。末期黑色素癌患者，有三分之一的病人也可能可以痊癒。但是也帶來新的副作用與長期照顧上的問題。

藉由參加此次 AAD，和世界各地國際上優秀先進的醫師交流討論，獲取更多第一手照顧知識與心得，可以有效提升本院的醫療水準。

關鍵字：皮膚發炎性疾病、乾癬、異位性皮膚炎、天皰瘡、癌症免疫治療。

一、計畫目的：

美國皮膚科醫學會(American Academy of Dermatology, 以下簡稱 AAD), 是世界上最大的皮膚科醫學會議, 討論議題非常廣泛, 從基礎病理、醫療照護、藥物、法規、儀器、醫學美容, 甚至醫學倫理都有著墨。每次會議都集合全世界超過一萬名皮膚科醫師及廠商參與, 提供最先進的醫療照護知識與新的儀器發展資訊。

這次會議是在美國東南的奧蘭多舉行。在六天的會議期間, 每天從早上七點到下午五點, 每個時段同時都有 10 個以上的會議及課程在進行, 晚上還有廠商在附近飯店的新藥介紹。

二、研習過程與會議收穫：

最近五年來, 因為生物製劑、免疫治療等快速發展, 使得皮膚科的治療有革命性的改變。所以此次會議的主軸, 很大一部分是圍繞在以生物製劑治療嚴重皮膚發炎性疾病(乾癬、異位性皮膚炎、天皰瘡)和癌症免疫治療。

傳統標準治療很難改善嚴重型乾癬患者的皮膚狀況, 因此, 病患會因為醫院、醫師無法給予有效的治療, 所以對醫院充滿懷疑與不滿, 多數病患會去尋求民俗療法, 但是, 因為生物製劑的使用, 使得頑固性乾癬變成可治療馴服的慢性溫和疾病, 多數病人都可以達到不錯的療效。這個趨勢可以從以下這件小事看出端倪: 近年來醫院接到皮膚科患者的感謝函, 乾癬病人即佔了很大一部分。

雖然台灣人種的惡性黑色素癌發生率比白種人低, 但是東方人最常見的惡性黑色素癌是發生在手腳掌, 診斷發現時間比較晚, 惡性度也比臉上、身上的嚴重, 所以台灣每年還是有許多人因為惡性黑色素癌病逝。惡性黑色素癌是所有癌症中, 公認最凶險且最難以治療的一種, 甚至標靶治療也只能延長病人 4 到 6 個月的生命; 不過, 這兩年免疫治療的出現, 使得多數惡性黑色素癌的患者存活大幅增加, 甚至是末期的患者, 有三分之一的病人也可能可以痊癒。

雖然許多知識和新的發展都可以從期刊文獻中獲得, 但是, 在實際照顧這類病人時, 這些新的療法, 也帶來了許多新的挑戰與副作用, 這些是期刊還來不及提供的。藉由參加此次的國際會議, 和世界各地國際上優秀先進的醫師交流討論, 能獲取更多第一手照顧知識與心得, 可以有效提升台灣的醫療水準。

茲將重要的會議資訊節錄如下:

乾癬:

生物製劑有效且副作用可以預防, 所以在國際上, 生物製劑已經是乾癬的必備療法,

未來兩年，還有至少 4~5 種新的乾癬生物製劑進入醫療市場。

例如: Secukinumab(台灣最近已經上市)、Ixekizumab、Brodalumab、Tildrakizumab、Guselkumab、BI655066。

乾癬也被確認是全身性疾病，會增加代謝症候群及心血管疾病，乾癬增加風險和香菸造成的風險不相上下，如果適當的控制乾癬，這些心血管疾病風險可以減少。另外，有約三成的乾癬病人會有乾癬性關節炎，因此，皮膚科醫師治療乾癬病人，必須要全人照顧的觀念。

不同的藥物，針對這些相關疾病，各自有不同的影響:

DRUG	PsA	OBESITY	CARDIAC	CA
ETANERCEPT	+	+	+	-
ADALIMUMAB	+	+	+	-
INFLIXIMAB	+	+	+	-
CERTOLIZUMAB	+	+	+	-
USTEKINUMAB	+	+	+	+/-
SECUKINUMAB	+	+	?	+/-
IXEKIZUMAB	+	+	?	+/-
BRODALUMAB	+	+	?	+/-
GUSELKUMAB	?	?/+	?	+/-
TILDRAKIZUMAB	?	?/+	?	+/-
RISANKIZUMAB	?	?/+	?	+/-
LY3074828	?	?/+	?	+/-
APREMILAST	+	+	?	+/-
METHOTREXATE	+	X	+	-
CYCLOSPORINE	+/-	+	?/-	X
ACITRETIN	+/-	+	?/-	+

也因為乾癬生物製劑治療效果很好，目前的治療指引已經將病人治療的治療目標，改成治療維持在幾乎沒有臨床可見的病灶(Minimal Disease Activity Criteria, MDA)。定義如下:

A patient is classified as in MDA when they meet 5 of 7 of the following criteria:

- Tender joint count ≤ 1
- Swollen joint count ≤ 1
- PASI ≤ 1 or BSA ≤ 3
- Patient pain VAS ≤ 15

- Patient global activity VAS ≤ 20
- HAQ ≤ 0.5
- Tender enthesal points ≤ 1

惡性黑色素瘤:

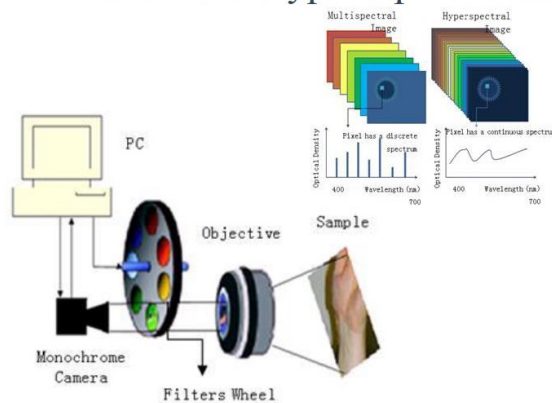
雖然治療已有長足的進步，但是及早診斷、早期處理仍然最重要的。
 結合現有工具、AI 人工智慧，是最新的趨勢:

Technologies for Detecting Melanoma Early

Dermoscopy

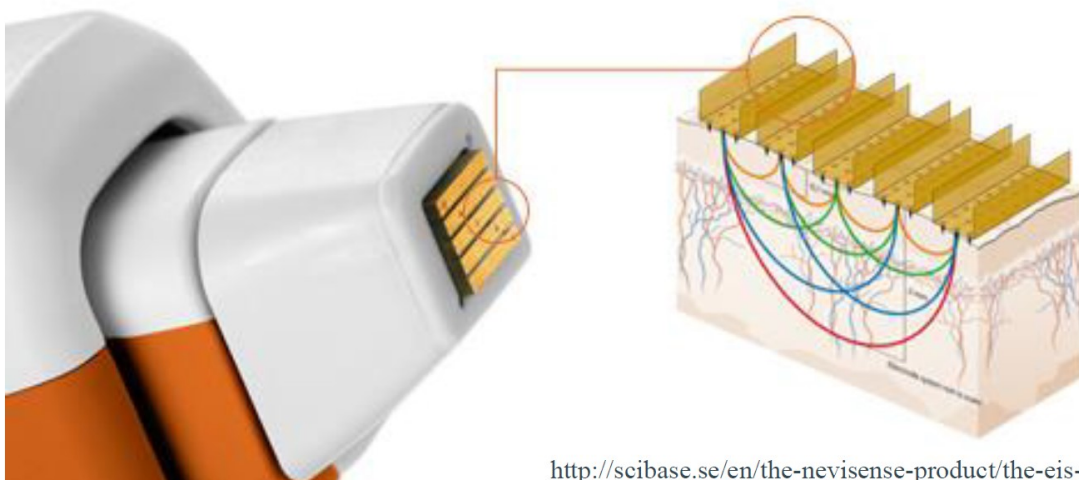


Multi- and Hyper-Spectral Imaging



<http://www.idealaeastics.com/facial-treatments/visia-skin-analysis/>

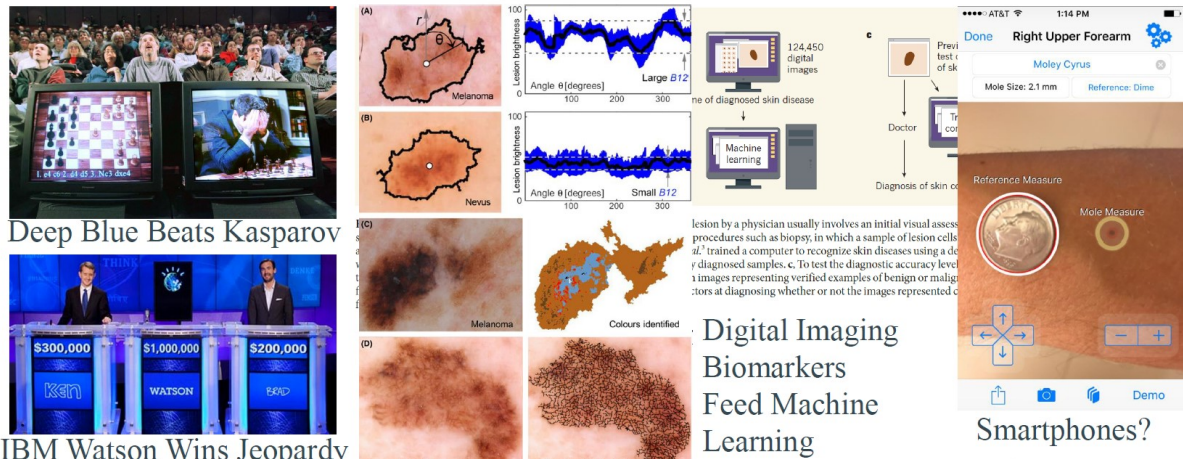
Technologies for Detecting Melanoma Early: Electrical Impedance Spectroscopy



<http://scibase.se/en/the-nevisense-product/the-eis-method/>

結合可以掃描深層皮下組織影像的 **confocal microscopy** 和電腦及時重組影像，可以及分辨出皮膚病灶是否為惡性皮膚癌。

Technologies for Detecting Melanoma Early: Artificial Intelligence and Computer Vision



標靶治療、免疫治療

化學治療在惡性黑色素癌的治療已經被證實沒有任何價值。

當黑色素確定無法用手術達成完全切除時，就應該使用標靶治療或免疫治療。
現有的標靶治療主要趨勢為：

BRAF V600E mutation: Kinase inhibitors (BRAf + MEK)

但是 RAS → BRAF → MEK (MAPK kinase) → ERK (MAPK) 這一條路徑上的所有 kinase 都是可以利用的治療目標，包含有：

BRAF: vemurafenib, dabrafenib ((Zelboraf®, Tafinlar®))

MEK inhibitors: trametinib, cobimetinib (Mekinist®, Cotellic®)

此類標靶常見的副作用：

Morbilliform or scarlatiniform exanthem (40-50% of pts*) - often folliculocentric grade 3 (severe) in 100% if given within 1 month of D/C'ing ipilimumab

Photosensitivity (10-20%)** - UVA induced

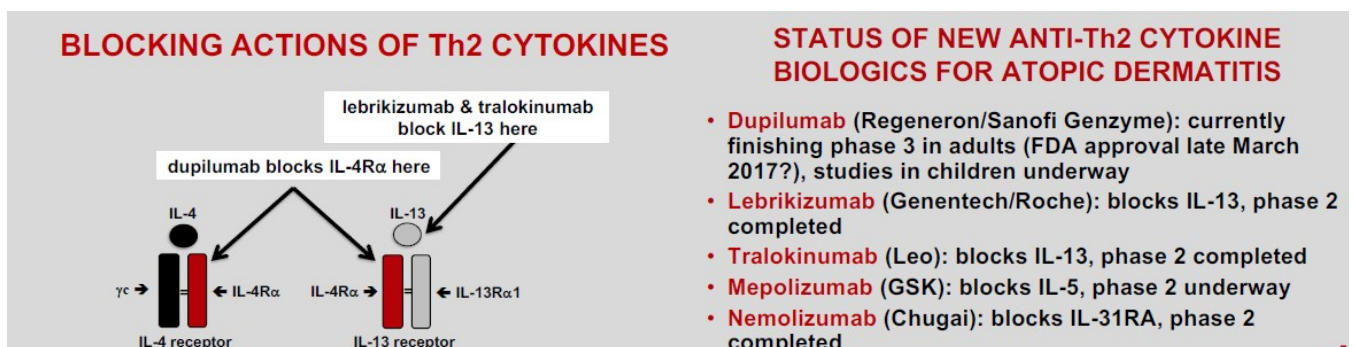
Keratoacanthomas/squamous cell carcinomas (20-30%)** – median 7-8 wks

如果合併使用 Dabrafenib + Trametinib – Reduction in Cutaneous Side Effects

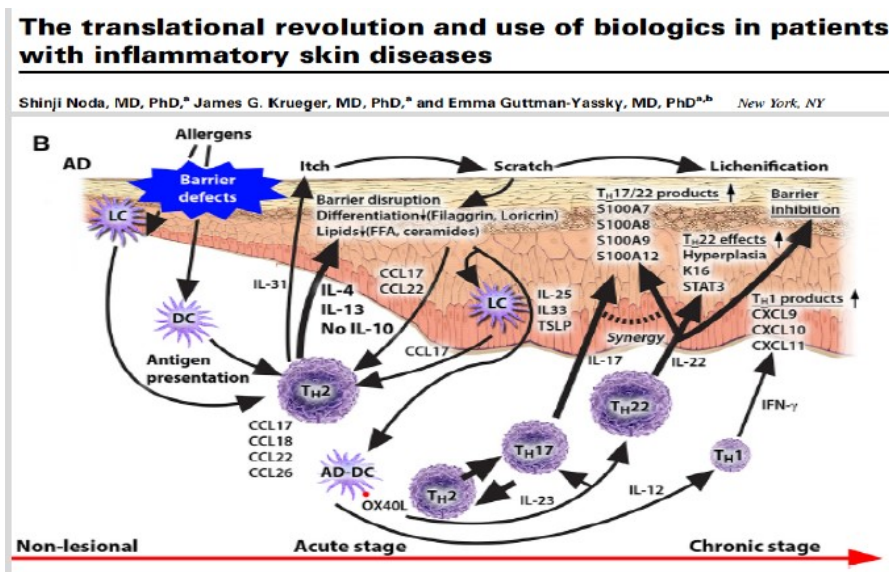
異位性皮膚炎：

因為其他皮膚疾病的研究成果，鼓舞了異位性皮膚炎發展並使用生物製劑治療的可能性。在未來的兩年內，將有許多生物製劑開始使用。

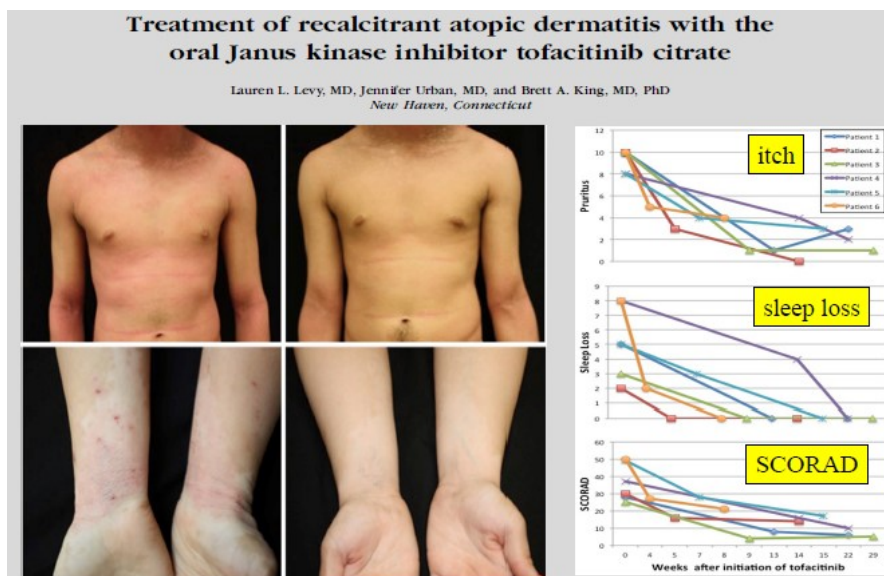
monoclonal antibodies to IL-4 & IL-13 會是最先進入市場：



不過，異位性皮膚炎還有許多可以當成治療目標的機轉：

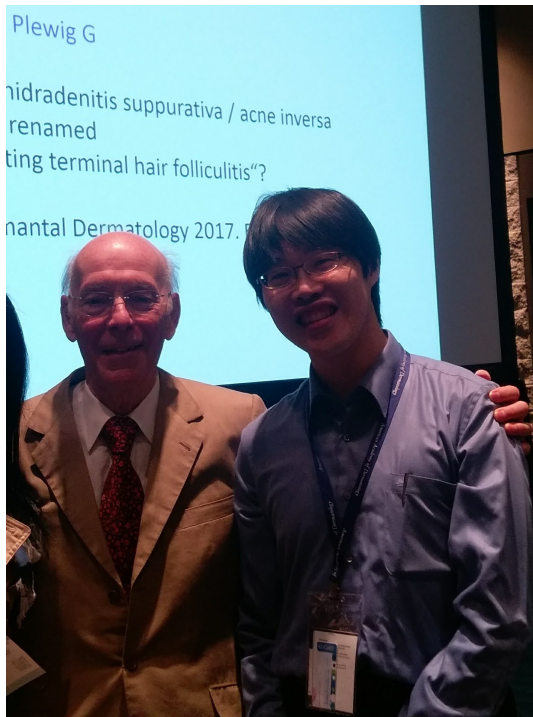


其他已經利用在乾癬的生物製劑也可能可以應用在異位性皮膚炎，例如：JAK kinase inhibitors 和 PDE4 inhibitors。



除了汲取醫療新知以外，也有機會和許多大師當面請益。

最開心的事情，是來自德國世界上研究 Acne 最權威的 Plewig 教授，在會議進行中突然提到，台灣的醫師是他見過最聰明的醫師，還主動詢問現場有沒有來自台灣的聽眾。會後還主動跟教授合照與討論



德國的 Professor Plewig (Acne and PAPA syndrome) 美國哈佛大學的 Dr. Joy



法國的 Professor Joly (2017 年 3 月 Lancet 頭版文章的作者) (Rituximab)



少數比較輕鬆的會議：和年輕醫師的座談會，這些成功的教授暢談他們的心路歷程。不過台上五個醫師，有四位當過美國皮膚科醫學會的會長。

三、心得

非常感謝高雄榮總、所有的長官，能夠讓我有這次難得可以遠赴美國開會與學習的經驗，也非常感謝皮膚科主任 吳主任的幫忙以及科內同仁的包容，也分擔醫院的工作，還有許多院內同仁在我準備出國的過程中，提供許多寶貴的協助與建議。總結來說，這次出國的收穫非常豐碩，未來一定要定期出國學習，才能更加精進自己的實力。

除了這些有形的收穫以外，也觀察到幾件有趣的小事情。AAD 開會期間，每個時段有十個以上的會議同時進行，而且，許多會議同時會有多名講者接力進行，但是，在 6 天的會議中，沒有一場會議延後時程。另外，多數的會議都是開門見山，直接進入主題，不像在亞洲的會議還有許多引言人介紹或是非相關主題的介紹。這些是我們未來辦國際研討會可以效法的地方。

四、建議事項：

1. 每年選派醫師參加 AAD 會議
2. 新的生物製劑可能會帶來新的副作用或非預期的身體變化，建議建立本院，或是全台灣性的生物製劑使用資料庫，除了收集臨床資訊外，建議保存相關血液、組織檢體。